

Thomas Hülshoff

Ist die subcapsuläre Orchiektomie
ein ausreichendes Verfahren zur
Testosteronsuppression bei der Be-
handlung des Prostatakarzinoms?

Bochum 1979

Aus der Urologischen Klinik
des Josefs - Hospitals Herne
Leiter: Prof. Dr. med. Th. Senge

IST DIE SUPCAPSULÄRE ORCHIEKTOMIE EIN
AUSREICHENDES VERFAHREN ZUR TESTOSTERONSUPPRESSION
BEI DER BEHANDLUNG DES PROSTATAKARZINOMS?

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer

Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität zu Bochum

vorgelegt von
Thomas Hülshoff
aus Köln

1979



Danksagung

Für die Freilegung des Grundes dieser Arbeit möchte ich mich dem Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Th. Senge, bestens empfehlen und danken.

In besonderem Dank bin ich auch Herrn Prof. Dr. E. Neumann verpflichtet, dessen Unterstützung mir die Durchführung des Untersuchungsplans ermöglichte.

Besonders möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich dem nun Patienten bedanken, ohne deren bereitwillige Mitarbeit diese Untersuchung nicht möglich gewesen wäre.

Dekan:	Prof. Dr.	Werchau
Referent:	Prof. Dr. Th.	Senge
Korreferent:	Prof. Dr. W.	Forth

Tag der mündlichen Prüfung:

Danksagung

Für die Stellung des Themas dieser Arbeit möchte ich meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Th. Senge, meinen aufrichtigen Dank sagen.

Zu besonderem Dank bin ich auch Herrn Prof. Dr. F. Neumann verpflichtet, dessen Unterstützung mir die Durchführung des Radioimmunoassays ermöglichte.

Schließlich möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bei den Patienten bedanken, ohne deren verständnisvolle Mitarbeit diese Untersuchung nicht möglich gewesen wäre.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1. Einführung in das Thema	1
1.2. Die Behandlung des Prostatakarzinoms	1
1.3. Die Bedeutung der endokrinen Therapie, insbesondere der Orchiektomie	2
1.4. Gründe für eine subcapsuläre Orchiektomie	3
1.5. Gründe für eine Castratio	4
1.6. Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit	7
2. <u>VERSUCHSPLANUNG</u>	9
2.1. Gesamtplasmatestosteron als brauchbarer Parameter zur Androgenkontrolle	9
2.2. Die Bestimmung des Testosterons - Prinzip des Radioimmunoassays	9
2.3. Mögliche Fehlerquellen bei der Bestimmung des Testosterons	10
2.4. Der Leydig-Zell-Stimulationstest mit Humanem Chorion Gonadotropin	16
2.5. Zur Indikation des HCG-Stimulationstests	16
3. <u>VERSUCHSDURCHFÜHRUNG</u>	18
3.1. Die Patienten	18
3.2. Behandlung und Nachuntersuchung	18
3.3. Aufarbeitung der Proben	21
3.4. Radioimmunoassay zur Bestimmung des Gesamtplasmatestosterons	21
3.5. Durchführung des Leydig-Zell-Stimulationstests	24

	<u>Seite</u>
4. <u>ERGEBNISSE</u>	25
4. 1. Die Patientenkurven	25
4. 2. Die Wertetabelle	38
4. 3. Übersicht der Patientenkurven	41
4. 4. Vergleich der postoperativen Testosteronwerte bei unterschiedlicher Behandlung	46
4. 5. Säulendiagramm der Testosteronsuppression nach Orchiectomie	48
4. 6. Prozentualer Abfall der Plasmatestosteron- spiegel	49
4. 7. Plasmatestosteronwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter	51
4. 8. Der Abfall des Testosterons in Abhängigkeit vom Lebensalter	52
4. 9. Der "Testosteronknick"	53
4.10. Die Testosteronwerte 1 bis 1 1/2 Jahre nach Orchiectomie	54
4.11. Die Ergebnisse des Leydig-Zell-Funktionstests	55
4.12. Tagesschwankungen des Testosterons vor und nach HCG-Stimulation	60
4.13. Klinische Verlaufskontrolle	61
4.14. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse	62
5. <u>DISKUSSION</u>	67
5.1. Größenordnungen präoperativer Testosteronwerte	67
5.2. Altersabhängigkeit der Testosteronwerte	67
5.3. Die Wirkung der Orchiectomie auf das Allge- meinbefinden der Patienten	67
5.4. Tagesschwankungen der Testosteronspiegel	68

	<u>Seite</u>
5.5. Existieren nach subcapsulärer Orchiektomie noch androgenproduzierende, ektope Leydig-Zellen?	68
5.6. Die Testosteronwerte nach Orchiektomie	68
5.7. Die Nebennierenrinde als Androgenbildner	69
5.8. Hinweis auf weitere, mögliche Untersuchungen	70
6. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	72
7. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	73

1. EINLEITUNG

1.1. Einführung in das Thema

Das Prostatakarzinom ist die häufigste bösartigste Geschwulst der männlichen Urogenitalorgane. Nach MELLIN sterben in der BRD mehr als 5000 Männer jährlich an dieser Geschwulst (MELLIN 1975). Das Prostatakarzinom kommt bei 100 000 Personen etwa 17 mal vor und führt trotz der bisher möglichen Therapien bei 6.3 von 100 000 Männern ursächlich zum Tode. Damit ist das Prostatakarzinom immer noch unter allen Krebstodesfällen die dritthäufigste Todesursache (SENGE 1975).

Wenn auch beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom eine Heilung nicht mehr möglich ist, so sind doch die Möglichkeiten palliativer Maßnahmen beachtlich. Aufgabe dieser Arbeit ist es, die Effektivität dieser Maßnahmen, der subcapsulären Orchiectomie, im Hinblick auf die Effizienz bei der Testosteronsuppression zu untersuchen.

1.2. Die Behandlung des Prostatakarzinoms

Prinzipiell bieten sich zur Therapie des Prostatakarzinoms folgende Behandlungsmöglichkeiten an:

a) die radikale Prostatektomie.

Die radikale Prostatektomie, begründet von BILLROTH 1867, YOUNG 1905 und anderen erfolgt auf perinealem, retropubischen und transpubischen Weg. Nach LENT ist der Eingriff dann gerechtfertigt, wenn der Krebs die Organgrenzen nicht überschritten und der Patient altersmäßig und allgemeinbiologisch noch eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren hat, Kriterien, die aber nur bei weniger als 10 % der an Prostatakarzinom Erkrankten zutreffen (LENT 1974).

b) Strahlenbehandlung.

Mit der Entwicklung der Megavolttechniken wurde die Strahlenbehandlung eine zur Therapie des Prostatakarzinoms geeignete Methode, deren Erfolge denen der radikalen Prostatektomie nicht nachzustehen scheinen.

Allerdings bestehen hierzu zum Teil unterschiedliche Auffassungen, und endgültige Schlußfolgerungen dürften noch auf sich warten lassen (LENT 1974, ALKEN et al. 1972, ALKEN et al. 1973, DHOM 1976).

c) lokale, interstitielle Instillation von radioaktivem Gold.

Nach LENT ist die lokale, interstitielle Instillation von radioaktivem Gold indiziert bei kleinen operablen oder großen inoperablen Tumoren allein, in Kombination mit elektrochirurgischer Resektion, radikaler Prostatektomie oder bei lokalen Rezidiven (LENT 1974).

d) Kastration bzw. subcapsuläre Orchiektomie.

e) Oestrogentherapie.

f) Behandlung mit Antiandrogenen und Zytostatika.

g) Eingriffe an Adrenocortex und Hypophyse.

1.3. Die Bedeutung der endokrinen Therapie, insbesondere der Orchiektomie

Seit den grundlegenden Arbeiten von HUGGINS und HODGES Anfang der vierziger Jahre ist die positive induktive Wirkung männlicher Sexualhormone, insbesondere des Testosterons auf das maligne Geschehen an der Vorsteherdrüse bekannt. Da aber über 90 % des Testosterons im Hoden gebildet werden (TAMM 1968), ist die Kastration eine logische Therapieform (ALKEN 1973, STRAUBE und BRAUN 1974).

VAHLENSIEK erachtet bei alleiniger Hormonbehandlung die Indikation zur Orchiektomie für absolut, um die Dosis der zugeführten Oestrogenpräparate möglichst niedrig halten zu können. Daher empfiehlt er - auch im Hinblick auf oestrogenrefraktäre Malignome - die Orchiektomie, falls nicht eine radikale Prostatektomie durchgeführt werden kann (VAHLENSIEK 1974).

Bekannt ist auch, daß Oestrogene die Produktion gonadotroper Hormone der Hypophyse inhibieren und so eine Hodenatrophie bedingen, die aber offenbar nicht zur völligen Vernichtung der hormonproduzierenden Leydig'schen Zellen führt.

Daher wird häufig einer Kombinationstherapie aus Orchiectomie, Oestrogenbehandlung und Zytostatikaapplikation der Vorzug gegeben (BLACKART und BYAR 1973, FRICK 1973, MACKLER et al. 1972, MOMBAERTS 1972, SCIARRA et al. 1973, STRAUBE und BRAUN 1974).

Wenn nun die Orchiectomie mit in den Behandlungsplan einbezogen wird, so steht sie zweckmäßig am Anfang der Behandlung und stellt die Basis der palliativen Therapie dar (STRAUBE und BRAUN 1974).

Nach heutiger Lehrmeinung besteht also ein wesentlicher Teil der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms darin, die Testosteronproduktion wirkungsvoll zu senken. Bei den Bemühungen um eine Suppression des Testosterons ist die Kastration bzw. subcapsuläre Orchiectomie ein sicheres, wenn nicht das sicherste Verfahren.

1.4. Gründe für eine subcapsuläre Orchiectomie

Zur Entfernung der androgenbildenden Zellen bieten sich zwei Verfahren an:

- 1.) die Kastration im eigentlichen Sinne.
- 2.) die subcapsuläre Orchiectomie sive Excochleatio.

Während im ersten Fall die Testes vollständig entfernt werden, geht es bei der subcapsulären Orchiectomie lediglich um die Entfernung des Keimdrüsengewebes. Dabei wird die Tunika albuginea des freigelegten Hodens gespalten, das Parenchym herausgepresst und mit dem scharfen Löffel innen von der Kapsel abgelöst. Somit behält der Operierte einen palpablen Skrotalinhalt, da Nebenhoden, Hodenkapsel und die weiteren Hodenhüllen verbleiben.

Zwar wird im deutschsprachigen Raum anscheinend der Excochleatio vor der Castratio der Vorzug gegeben, doch wird die Unterscheidung in subcapsuläre Orchiectomie einerseits und Castratio andererseits in der Literatur nicht immer ausdrücklich getroffen. Einer Mitteilung der NORTH CENTRAL SECTION OF THE AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION Anfang der sechziger Jahre nach wurden in mehr als 50 % der routinemäßigen Operationen die subcapsuläre Or-

chiektomie bevorzugt (O'CONNOR et al. 1963). Vergleichbare Untersuchungen für den deutschen Raum fehlen zur Zeit.

Die Gründe, die für eine subcapsuläre Orchiektomie sprechen, sind vorwiegend psychischer Natur. Während die Orchiektomie an sich einen relativ kleinen Eingriff darstellt, muß doch das den Patienten betreffende psychologische Moment in Betracht gezogen werden, da der Patient post operationem ein leeres, schlaffes Skrotum vorfindet und das Gefühl der Entmannung auftreten kann (O'CONNOR et al. 1963, MARTZ 1968).

Die Kastration ist also für den Patienten eine mehr oder weniger große psychische Belastung. Aus diesem Grund entscheiden sich viele Therapeuten für die subcapsuläre Orchiektomie, um das psychologische Trauma möglichst gering zu halten.

1.5. Gründe für eine Castratio

Der überwiegende Teil des im männlichen Körper zirkulierenden Testosterons wird in den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens gebildet (TAMM 1968). Es stellt sich nun die Frage, ob bei der subcapsulären Orchiektomie noch testosteronbildende Zellen zurückbleiben. Dann wäre eine Kastration das bessere Verfahren.

Schon NELSON fand in einer Untersuchung von 481 Testes in der Tunika albuginea, die bei subcapsulärer Orchiektomie erhalten bleibt, Zellen, die den Leydig-Zellen ähnelten. BERGER konnte zeigen, daß diese Zellen chromaffine und argentaffin negative, lipoid-positive Zellen sind und morphologisch mit den parenchymalen Leydig-Zellen identisch sind (MC DONALD und CALAMS 1958).

Im Jahre 1958 gingen MC DONALD und CALAMS der Frage nach, ob extraparenchymale Leydig-Zellen existieren.

(Nach einem Vorschlag dieser Autoren werden auch in dieser Arbeit diese Zellen als extra parenchymal Leydig cells oder Leydig-like-cells bezeichnet).

MC DONALD und CALAMS fanden in ihrer Studie an 296

Autopsiebefunden bei 200 Individuen Leydig-like-cells, die morphologisch mit den parenchymalen Leydig-Zellen identisch waren. Das entspricht 67,5 %. Das Vorhandensein Reinke'scher Kristalle werten die Verfasser als Indiz für die Übereinstimmung der Leydig-like-cells mit den parenchymalen Leydig-Zellen.

Beachtenswert ist die Abhängigkeit des Auftretens der Leydig-like-cells vom Alter der untersuchten Patienten: je älter die Patienten waren, desto häufiger konnten extraparenchymale Leydig-Zellen gefunden werden (MC DONALD und CALAMS 1958). Dieser Befund ist bedeutsam, da die Mehrzahl der an Prostatakarzinom erkrankten Patienten höheren Lebensalters sind.

In einer weiteren Studie aus dem Jahre 1959 untersuchten MC DONALD und CALAMS, ob sich nach erfolgter subcapsulärer Orchiektomie extraparenchymale Leydig-like-cells in den residualen Tunicae albugineae finden ließen.

Neun Patienten mit Adenokarzinom der Prostata wurden subcapsulär orchiektomiert. In Abständen von 3 - 27 Monaten wurden dann die testikulären Reste entfernt. MC DONALD und CALAMS konnten bei allen entnommenen Proben Leydig-like-cells in der Tunica albuginea nachweisen. Die Präsenz von Reinke'schen Kristallen im Zytoplasma einiger dieser Zellen werteten sie als morphologische Charakteristika, die sie zu dem Schluß kommen ließen, es handele sich bei diesen Zellen um echte Leydig-Zellen. Unbeantwortet blieb die Frage, ob und in welchem Ausmaß diese Zellen Androgene zu produzieren in der Lage sind. Immerhin ist nach Ansicht der Autoren die Möglichkeit der Androgenproduktion dieser Zellen nicht auszuschließen. Daher ziehen sie die totale Orchiektomie der subcapsulären Orchiektomie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms vor (MC DONALD und CALAMS 1959).

Die von MC DONALD und CALAMS durchgeführten Untersuchungen führten dazu, daß im Jahre 1963 O'CONNOR und Mitarbeiter überprüften, ob diese Leydig-like-cells bei Patienten nach durchgeführter subcapsulärer Orchiektomie von signifikant funktioneller Bedeutung sind, ob sie also Androgene produ-

zieren oder nicht.

Die Untersuchung basiert auf der Hypothese, daß ein Anstieg der Androgenausschüttung nach Applikation von Gonadotropin ein Parameter der Leydig-Zell-Funktion ist.

Untersucht wurden 12 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom. Vor jedweder Behandlung wurden den Patienten 3000 - 6000 IE HCG (Humanes Choriongonadotropin) intramuskulär appliziert und drei Tage Androsteron im Urin gemessen. Auf Zufallsbasis wurden dann fünf Patienten einer Castratio und sieben Patienten einer subcapsulären Orchiektomie unterzogen. Später wurden bei vier weiteren Patienten die testikulären Reste entfernt. Der Leydigzell-Stimulationstest mit HCG wurde nun nach Castratio und nach subcapsulärer Orchiektomie erneut durchgeführt. O'CONNOR und Mitarbeiter stellten fest: Bei fünf der insgesamt neun Patienten, die kastriert worden waren, bestand vor der Operation ein signifikanter Androsteronanstieg nach Stimulation. Einen Monat nach der Operation war das bei keinem dieser Patienten mehr der Fall. O'CONNOR schließt daraus, daß so gut wie alle auf HCG-Stimulation reagierenden Gewebesteile durch die Castratio entfernt wurden. Anders nach subcapsulärer Orchiektomie: Vier der sechs subcapsulär orchiektomierten Patienten, bei denen präoperativ ein signifikanter Stimulationseffekt nachzuweisen war, zeigten einen Androsteronanstieg nach HCG-Stimulation auch postoperativ. Das läßt nach O'CONNOR den Schluß zu, daß etwas von dem auf HCG reagierenden Gewebe nach subcapsulärer Orchiektomie erhalten war. In einer abschließenden Stellungnahme vertritt O'CONNOR auf Grund der oben beschriebenen Untersuchung die Ansicht, daß die Castratio sive totale Orchiektomie der effektivere Eingriff ist, um so viel Androgene produzierendes Gewebe wie möglich zu entfernen (O'CONNOR et al. 1963).

Ähnlich äußert sich auch MARTZ (MARTZ 1968).

Aber auch ein Wiederanstieg von Androgenen im Serum längere Zeit nach subcapsulärer Orchiektomie wird diskutiert:

In einer persönlichen Mitteilung während des II. CANNSTEI-

NER COLLOQUIUMS im Mai 1976 berichtete Prof. LUNGELMAYR / Wien, daß er in einigen Fällen nach längeren Zeiträumen nach subcapsulärer Orchiektomie einen Wiederanstieg des zirkulierenden Plasmatestosterons beobachten konnte. Er schloß in diesem Zusammenhang auch die Möglichkeit androgenproduzierender Testikularreste nicht aus.

Zusammenfassend sei festgehalten:

- 1.) Es besteht der histologisch begründete Verdacht, daß bei der subcapsulären Orchiektomie Leydig-Zellen erhalten bleiben.
- 2.) Untersuchungen weisen darauf hin, daß restliche Hodengewebesteile in der Lage sind, Androgene zu produzieren.
- 3.) Es ist beschrieben worden, daß bei einigen subcapsulär orchiektomierten Patienten unter Langzeitbeobachtung ein Wiederanstieg des Testosterons auftrat.

1.6. Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung:

" Ist die subcapsuläre Orchiektomie ein ausreichendes Verfahren zur Testosteronsuppression bei der Behandlung des Prostatakarzinoms? "

Dabei gilt es, gezielt folgenden Fragen nachzugehen:

- 1.) Wie ist der Testosteronstatus vor der Operation?
- 2.) Ist nach subcapsulärer Orchiektomie ein deutlicher Wiederanstieg des Plasmatestosterons festzustellen, und wenn ja, in welcher Größenordnung?
- 3.) Wie stark ist der prozentuale Testosteronabfall nach
 - a) subcapsulärer Orchiektomie
 - b) nach Castratio?
- 4.) Wie hoch sind die Absolutwerte der Testosteronkonzentration
 - a) nach subcapsulärer Orchiektomie
 - b) nach Castratio?
- 5.) Wie verhalten sich die Testosteronwerte über einen Zeitraum von 1/2 bis 1 1/2 Jahren, und gibt es hierbei

operationsabhängige Unterschiede?

- 6.) Ist nach HCG-Stimulation ein Wiederanstieg des Testosterons bei subcapsulär orchiektomierten Patienten festzustellen?
- 7.) Welchen Schwankungen unterliegen die Testosteronwerte?
- 8.) Wird durch regelmäßige, zusätzliche Oestrogen-Therapie der Testosteronspiegel beeinflusst?
- 9.) In welcher Zeit post operationem sinkt der Plasma-Testosteronspiegel?
- 10.) Wie verhält sich der Testosteronspiegel in den ersten Tagen und Wochen post operationem im Vergleich zur darauf folgenden Zeit?
- 11.) Ist die Höhe des Testosteronspiegels und dessen post-operativer Abfall altersabhängig?
- 12.) Es stellt sich die Frage nach dem klinischen Verlauf bei den untersuchten Patienten.
- 13.) Schließlich soll noch versucht werden, mögliche klinische Konsequenzen aufzuzeigen.

2. VERSUCHSPLANUNG

2.1. Gesamtplasmatestosteron als brauchbarer Parameter zur Androgenkontrolle

Will man feststellen, ob eventuell die nach subcapsulärer Orchiektomie verbleibenden testikulären Restgewebe eine Rolle für die Produktion androgener Hormone spielen, so ist die Messung des Gesamtplasmatestosterons am sinnvollsten. Keine der im Urin auftretenden Abbauprodukte leiten sich ausschließlich vom Testosteron ab (TAMM 1974). Plasmatestosteron kann als Parameter für den Funktionszustand der Hoden gelten. Auch bei der Beurteilung der in vier Fällen durchgeführten Oestrogen-Therapie ist die Messung des Testosterons im Plasma sinnvoll, da dessen Bewertung eine reliabele, objektive Messung der Effekte der Oestrogen-Therapie beim Prostatakarzinom gewährleistet (SHEARER et al. 1973).

2.2. Die Bestimmung des Testosterons - Prinzip des Radioimmunoassays

Im Laufe der letzten Jahre wurden zahlreiche verschiedene Methoden zur Bestimmung von Testosteronkonzentrationen im Plasma beschrieben (HASAN 1974, KLEY 1975, LIBERTI et al. 1970, LIPPSETT 1968, VERMEULEN 1968, WILLIAMS et al. 1974 und Andere).

Der Radioimmunoassay (RIA) bietet die Möglichkeit, auch sehr geringe Konzentrationen von Plasmatestosteron quantitativ zu erfassen. Radioimmunoassays basieren auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Radioaktives Testosteron konkurriert mit dem zu messenden Testosteron um die Bindungskapazitäten am spezifischen Antikörper:



Grob schematisch sei der Ablauf eines RIA kurz skizziert:

1.) Extraktion der gesamten Steroide mit Äther.

- 2.) Steroide werden mit ^3H -Tracer und testosteronspezifischem Antikörper versetzt. Als Tracer wird in der Regel ^3H -markiertes Testosteron benutzt.
- 3.) Während der "Inkubationszeit" konkurrieren radioaktives Antigen und nicht markiertes Antigen um einen "Platz" am Antikörper, dessen Kapazität begrenzt ist. Die Verteilung erfolgt nach dem Massenwirkungsgesetz. Je mehr zu messendes Testosteron vorhanden ist, desto weniger ^3H -markiertes Testosteron kann gebunden werden.
- 4.) In einem weiteren Arbeitsgang wird das gebundene ^3H -markierte und nicht markierte Testosteron vom freien Testosteron getrennt. So erhält man eine Lösung von "kaltem" und ^3H -markiertem, jeweils an den Antikörper gebundenen Testosterons.
- 5.) In einem Szintillationsgerät werden nun die cpm von Proben und Standard gezählt.
- 6.) Mit standardisiertem Antigen (Testosteron) wird die Standardkurve erstellt. Über Prozent gebundenen Tracers können mittels der Standardkurve aus der Radioaktivität pro Minute (cpm) die Testosteronwerte in ng / ml direkt ermittelt werden.

2.3. Mögliche Fehlerquellen bei der Bestimmung des Testosterons

Bei der Erfassung klinischer Fehlerquellen muß man einen Tagesrythmus des Plasmatestosterons berücksichtigen. DOERING und Mitarbeiter konnten bei 12 von 20 untersuchten Patienten Zyklen des Plasmatestosterons nachweisen, deren Intervalle zwischen 8 und 30 Tagen lagen (DOERING et al. 1975). Vergleichbare Untersuchungen bei orchiektomierten Patienten liegen nicht vor. ROWE und Mitarbeiter allerdings konnten reguläre zyklische Häufigkeitsverteilungen nicht beobachten, wenn sie auch andererseits die Existenz solcher Zyklen nicht ausschließen. Einen circadianen Zyklus des Plasmatestosterons hingegen konnten sie eindeutig nach-

weisen (ROWE et al. 1974).

Während De LACERDA sowie BOON und Mitarbeiter eine Tagesrythmik für relativ gering und leicht von anderen Schwankungen überlagert halten (De LACERDA 1973, BOON et al. 1972), so scheint eine echte Tagesrythmik des Plasmatestosterons andererseits doch gesichert zu sein (TAMM 1974, ROSE et al. 1972).

MANSFIELD und Mitarbeiter untersuchten 557 Plasmaproben von 176 gesunden Männern auf Testosteronlevel und deren Tagesschwankungen. Sie konnten eindeutig eine Tagesrythmik im Testosteronspiegel gesunder Männer mit einem Maximum um etwa 06.00 Uhr morgens und einem Tiefpunkt zwischen 14.00 und 22.00 Uhr feststellen. Daher empfehlen sie, mehr als eine Probe zu entnehmen, wenn die Konzentration des Plasmatestosterons zur Therapiekontrolle dient. Außerdem sollte man alle Proben zu gleichen Tageszeiten entnehmen, vorzugsweise zu Zeiten, an denen die Spiegel möglichst hoch sind (MANSFIELD et al. 1974).

Konsequenzen für die vorliegende Untersuchung:

- 1.) Angesichts möglicher circadianer Rythmen wurden alle Proben zwischen 09.00 und 10.30 Uhr entnommen.
- 2.) In fünf Fällen (Stichproben) wurden mehrmals täglich Proben entnommen, um Tagesschwankungen festzustellen und diese quantitativ mit Schwankungen, die während der Langzeitbeobachtung auftraten, vergleichen zu können.
- 3.) In vier Fällen (Stichproben) wurden Proben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen entnommen. Auch hier ging es um einen Vergleich möglicher Schwankungen.

Ein weiterer, potentieller Störfaktor bei der Beurteilung der Testosteronwerte liegt in Schwankungen, die möglicherweise durch die Operation bzw. Narkose entstehen können. OYAMA untersuchte den Effekt von Halothan-Anaesthesie auf die Testosteronspiegel. Er beschrieb, daß allein eine 45-minütige Halothan-Applikation die Plasmatestosteronspiegel signifikant senkt. Während der Operation (keine Orchiektom-

mien!) sanken die Spiegel weiter ab und hatten ihr Minimum am ersten postoperativen Tag. Eine signifikante Plasmatestosteronminderung bestand etwa eine Woche lang (OYAMA 1972).

In einer anderen Untersuchung konnten MONDEN und Mitarbeiter nachweisen, daß großer Operationsstress die Plasmatestosteronspiegel reduziert (MONDEN et al. 1972).

Konsequenzen für die vorliegende Untersuchung:

- 1.) In der Regel wurden Blutproben direkt vor, direkt nach und / oder vier Stunden nach der Operation entnommen.
- 2.) In den ersten Tagen nach der Operation wurden des öfteren Proben entnommen, während später eine Entnahme nur noch alle vier bis sechs Wochen erfolgte.
- 3.) Die Narkosen wurden protokolliert, um Werte nach Halothan-Anaesthesie im Bedarfsfalle vergleichen zu können.

Des weiteren wurde vor Behandlung und nach Untersuchung ausgeschlossen, daß Krankheiten des endokrinopathologischen Formenkreises vorlagen, die eine Verschiebung des Androgenstatus hätten verursachen können (APOSTOLAKIS 1968, RABOCH et al. 1975, MIGEON 1968).

Da die Leber bei der Metabolisierung und Konversion von Steroiden wie Testosteron und anderen Androgenen eine große Rolle spielt (KLEY 1975, TAMM 1974, ISHIBE 1975 und andere), wurden bei den zu beobachtenden Patienten die Leber untersucht und die Transaminasen überprüft. Soweit sich dabei Auffälligkeiten ergaben, sind diese im experimentellen Teil der Arbeit aufgeführt.

Schließlich wurde ausgeschlossen, daß die Patienten Medikamente zu sich nahmen, die einen Einfluß auf den Hormonspiegel haben könnten. Es wurden in nicht regelmäßigen Abständen während der Nachuntersuchungszeit speziell für diesen Zweck entwickelte Fragebögen ausgegeben, die der klinischen Verlaufskontrolle und der Erfassung möglicher Fehlerquellen dienten. Die Fragebögen sind der Abbildung 1 zu entnehmen.

Abbildung 1: Fragebogen zur klinischen Verlaufskontrolle

Sehr geehrter Patient!

Um eine möglichst gute und gezielte Nachuntersuchung durchführen zu können, bitten wir Sie, den Fragebogen sorgfältig auszufüllen. Vielen Dank!

Name:..... Datum:.....

- 1.) Sind Sie im vergangenen Monat in ärztlicher Behandlung gewesen? ja: 0 nein: 0

Wenn ja, bei wem:....., weshalb:.....

Was wurde festgestellt:.....

- 2.) Nehmen Sie zur Zeit irgendwelche Medikamente ein?

ja: 0 nein: 0, wenn ja, welche:

Hormontabletten: 0 Schlaftabletten: 0 Herztabl.: 0

Aufbautabletten: 0 Beruhigungstabl.: 0 Antibiotika: 0

Sonstige Arzneimittel oder Tabletten:.....

- 3.) Haben Sie zur Zeit Schmerzen? ja: 0 nein: 0

Wenn ja, wo:.....

Seit wann:.....

Sind diese Schmerzen: eher punktförmig stechend: 0

verstrichen: 0 an einer Stelle: 0 oder an mehreren: 0

dauernd gleichbleibend: 0 oder zeitweilig

auftretend: 0

Wann besonders treten diese Schmerzen auf:.....

Tragen Sie bitte in die Skala ein, wie stark die Schmerzen sind:

(gerade spürbar) 1 2 3 4 5 6 (unerträglich)

- 4.) Haben Sie Beschwerden beim Wasserlassen?

ja: 0 nein: 0, wenn ja, seit wann:.....

- 5.) Wie oft müssen Sie Wasser lassen?

nachts mal, tags mal

- 6.) Müssen Sie vor dem Wasserlassen warten und drücken?

ja: 0 nein: 0

Abbildung 1: Fortsetzung

- 7.) Haben Sie nach dem Wasserlassen ein Nachträufeln bemerkt? ja: 0 nein: 0
- 8.) Wie beurteilen Sie die Stärke Ihres Harnstrahls?
.....
- 9.) Spüren Sie Schmerzen oder ein Brennen beim Wasserlassen? ja: 0 nein: 0
- 10.) Haben Sie vermehrten Drang beim Wasserlassen?
ja: 0 nein: 0
- 11.) Haben Sie einen Ausfluß aus der Harnröhre bemerkt:
blutige oder gelbe Flecken in der Wäsche: ja 0 nein 0
Hat sich Ihr Urin rot verfärbt: ja: 0 nein: 0
- 12.) Können Sie den Urin beim Husten oder Treppensteigen halten? ja:0 nein:0
- 13.) Haben Sie regelmäßig Stuhlgang? ja:0 nein:0
Leiden Sie an Verstopfung? ja:0 nein:0
Oder ist Ihr Stuhl zu dünn? ja:0 nein:0
Haben Sie im Stuhl Blut oder Schleim festgestellt?
ja: 0 nein: 0
- 14.) Wieviel Kilogramm wiegen Sie:..... kg
Haben Sie im letzten Monat abgenommen? ja:0 nein:0
Wenn ja, wieviel:..... kg
- 15.) Ist Ihr Appetit:
gut: 0 mäßig: 0 schlecht: 0
Vertragen Sie bestimmte Speisen nicht:
Haben Sie mehr Durst als früher? ja:0 nein:0
Bemerkungen:.....
- 16.) Haben Sie manchmal Atemnot? ja: 0 nein: 0
Wenn ja, wann vor allem:.....
Haben Sie Kreislaufstörungen? ja: 0 nein: 0

Abbildung 1: Fortsetzung

17.) Leiden Sie an Schlafstörungen? ja: 0 nein: 0

Haben Sie Knochenschmerzen? ja: 0 nein: 0

18.) Hatten Sie in der letzten Zeit Fieber?

ja: 0 nein: 0

wenn ja, wann:..... wie hoch.....

19.) Haben Sie sonstige Beschwerden, und wenn ja, welche:

.....

.....

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

2.4. Der Leydig-Zell-Stimulationstest mit Humanem Chorion Gonadotropin

Die heute üblichen Leydig-Zell-Funktionstests basieren auf der Voraussetzung, daß die mehrmalige Applikation von Humanem Chorion Gonadotropin (HCG) die Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens stimulieren und temporär zu einer vermehrten Ausschüttung von Testosteron führen. HCG ist ein Glycoprotein mit gonadotroper Funktion. Es entsteht vorwiegend in der Plazenta, wird aus dem Urin gravider Frauen gewonnen, besitzt fast nur LH (also ISCH)-Aktivitäten und ist wahrscheinlich dem luteotropen Hormon der Schwangerschaft gleichzusetzen. Nach NEUMANN besitzt HCG fast nur LH-Aktivität und reguliert damit die inkretorische Gonadenfunktion. Man nimmt heute an, daß Gonadotropin sich an der Zellmembran lokalisierten Rezeptoren (also Rezeptoren an den Leydig-Zellen) anlagert. Als Folge davon wird die an der inneren Oberfläche der Zellmembran lokalisierte Adenozyklase aktiviert, unter deren Einwirkung dann ATP in zyklisches AMP umgewandelt wird. Die Testosteronsynthese wird endlich unter Einwirkung von LH von zyklischem AMP ausgelöst. Angesichts dieses Wirkungsmechanismus' wird die Brauchbarkeit des HCG zu Leydig-Zell-Stimulationstests verständlich. (NEUMANN 1977, NIESCHLAG 1971, VERMEULEN 1975).

2.5. Zur Indikation des HCG-Stimulationstests

Die Wichtigkeit, bei Prostatakarzinomen den Testosteronspiegel optimal zu senken und den Verlauf einer solchen Therapie zu kontrollieren, wird heute nicht mehr bezweifelt. Nach MC DONALD und CALAMS (1958) ist mit zunehmendem Alter auch eine Zunahme der "Leydig-like-cells" zu erwarten, Zellen also, die bei subcapsulärer Orchiektomie erhalten bleiben können, da es sich um ektope Zellen handelt. Deren potentielle Fähigkeit, Androgene zu bilden, gilt es zu untersuchen, da schon O'CONNOR und Mitarbeiter 1963 unter HCG-Stimulation Anstiege der 17-Ketosteroid-Abbauprodukte im Harn fanden. In der hier vorliegenden Untersuchung hingegen wurde das Testosteron im Plasma gemessen.

Die Durchführung des HCG-Tests erschien aus folgenden Gründen vertretbar:

- 1.) Die HCG-Tests wurden ausnahmslos nach Orchiektomie durchgeführt, zu einer Zeit also, in der mit Sicherheit der größte Teil der Leydig-Zellen entfernt war. Testosteronwerte, die auch nur annähernd die Größenordnungen vor Orchiektomie erreichten, waren also auch bei HCG-Stimulierung nicht zu erwarten.
- 2.) Der HCG-Stimulationstest führt, wenn überhaupt, nur zu temporären, nicht aber zu dauerhaften Testosteronanstiegen. Die biologische Halbwertszeit des HCG beträgt etwa acht Stunden, die des Testosterons etwa elf Minuten. Allerdings ist der Abbau des Testosterons beim alternden Mann etwas verlangsamt. (NEUMANN, 1977)
- 3.) Eine Proliferation eventuell vorhandener Leydig-Zellen ist wegen der geringen Mitoserate der Leydig-Zellen auch bei HCG Gabe unwahrscheinlich.
- 4.) Die HCG-Applikation erfolgte nur kurzzeitig, nämlich an drei aufeinander folgenden Tagen.
- 5.) Der Stimulationstest erfolgte nach eingehender Untersuchung und unter sorgfältiger klinischer Kontrolle.

3. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

3.1. Die Patienten

Untersucht wurden 13 Patienten im Alter zwischen 54 und 76 Jahren mit histologisch gesicherten Prostatakarzinomen der Stadien III oder IV über einen Zeitraum von 1/2 bis 1 1/2 Jahren.

Bei drei weiteren Patienten wurden lediglich die Testosteronwerte vor und nach subcapsulärer Orchiektomie gemessen. Es handelte sich um Patienten aus dem Umkreis Herne / Castrop Rauxel.

Die Behandlung und Nachuntersuchung erfolgte in der Urologischen Abteilung des Josefs-Hospitals

Widumerstr. 8

4690 Herne 1

Chefarzt: Prof. Dr. med. Th. SENGE

3.2. Behandlung und Nachuntersuchung

Bei zwei dieser 13 Patienten wurde aus klinischer Indikation eine "hohe Castratio" vorgenommen. Bei allen anderen Patienten erfolgte eine subcapsuläre Orchiektomie.

Zur Operation:

Nach breiter Eröffnung der Tunica Vaginalis Testis in der Längsrichtung wurde der Hoden aus dem Skrotum luxiert. Die Tunika Albuginea wurde in Längsrichtung eröffnet. Mit einem scharfen Löffel wurde das testikuläre Parenchym total herausgelöst. Tunika Albuginea und Tunika Vaginalis Testis wurden jeweils mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Die Skrotum-Wunde wurde mit Einzelnähten unter Drainage verschlossen. Die Orchiektomie erfolgte beidseitig.

Weitere Behandlungsmaßnahmen:

Die zwei Patienten mit Zustand nach beidseitiger Castratio sowie zwei Patienten nach erfolgter subcapsulärer Orchiektomie erhielten aus klinischer Indikation regelmäßig alle drei Wochen 100 mg Oestradiolvalerianat (Progynon^R Depot).

Zur Nachuntersuchung:

Bei den 13 Patienten erfolgte in Abständen von 4 bis 6 Wochen eine ambulante Nachuntersuchung über einen Zeitraum von 6 bis 9 Monaten, bei 10 dieser Patienten zusätzlich noch einmal etwa 1 bis 1 1/2 Jahre nach der Operation. Zu diesen Terminen wurden auch jeweils 20 ml venöses Blut zur Bestimmung des Plasmatestosterons entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten zwischen 09.00 und 10.30 Uhr.

In nicht regelmäßigen Abständen wurden zusätzlich von den Patienten per Fragebogen Daten erhoben, die der klinischen Verlaufskontrolle dienten.

Zwei der subcapsulär orchiectomierten Patienten litten an einem Leberparenchymschaden, der leberenzymatisch in Erscheinung trat. Andere "Störfaktoren" in dem in Kapitel 2.3. genannten Sinne lagen nicht vor.

Ein Patient verstarb vier Monate post operationem, ein anderer 1 Jahr nach der Operation an den Folgen des Prostatakarzinoms. Bei allen anderen Patienten war keine Verschlechterung des klinischen Allgemeinbefindens und des rektalen Prostatabefundes zu verzeichnen (Stand: September 1977).

Während bei diesen 13 Patienten eine Langzeitbeobachtung stattfand, wurden bei drei weiteren Patienten lediglich die Testosteronwerte vor und nach subcapsulärer Orchiektomie gemessen.

Zur besseren Übersicht ist der Tabelle 1 eine schematische Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs zu entnehmen.

Tabelle 1: Übersicht über das Patientengut

Pat.	Behandlung	HCG-Test	Untersuchungs- zeitraum	Bemerkungen
BEN	subc.Orch.	X	13 Monate	
STO	subc.Orch.	X	14 Monate	
DIG	subc.Orch.		5 Monate	Exitus: 4 Mo- nate post Op
SÜR	subc.Orch.	X	13 Monate	
DEG	subc.Orch.	X	11 Monate	
WEB	subc.Orch.		12 Monate	
LUD	subc.Orch.		12 Monate	+ Bestrahlung des Tumors
SMI	subc.Orch.		11 Monate	
WOJ	subc.Orch.		12 Monate	
HAN	subc.Orch. + Oestrogen		6 Monate	Exitus: 12 Mo- nate post Op
WOL	subc.Orch. + Oestrogen		12 Monate	
BRÖ	hohe Cast. + Oestrogen		7 Monate	
BOR	hohe Cast. + Oestrogen		6 Monate	die Op lag zu Beginn der Testosteron- untersuchung 1 Jahr zurück

subc. Orch. = subcapsuläre Orchiektomie

hohe Cast. = hohe Castratio

3.3. Aufarbeitung der Proben

Es wurden jeweils etwa 20 ml venösen Blutes entnommen und bei 3000 U/min zentrifugiert. Die so gewonnenen Fraktionen wurden bei -20°C eingefroren und standen zur Testosteronbestimmung zur Verfügung. Die Plasmatestosteronbestimmung erfolgte im

Dept. Endokrinopharmakologie

SCHERING AG

1000 Berlin 65

Leiter: Prof. Dr. F. NEUMANN

Der Transport der Proben von Herne nach Berlin erfolgte in einem mit Trockeneis gefüllten Kühlbehälter. Die Transportzeit betrug vier Stunden. Die Temperatur im Behälter stieg während der Transportzeit nicht über Werte von etwa -10°C .

3.4. Radioimmunoassay zur Bestimmung des Gesamt-Plasma-Testosterons

a) Aufbereitung der Proben

20 ml venöses Blut wurden jeweils bei 3000 U/min zentrifugiert und die Fraktionen bei -20°C eingefroren.

b) Erstellung der Standardreihe

Zur Erstellung der Standardreihe wurde eine Verdünnungsreihe mit folgenden Werten hergestellt:

0,00 pg	0,00 pg	0,00 pg
7,80 pg	7,80 pg	7,80 pg
15,60 pg	15,60 pg	15,60 pg
31,25 pg	31,25 pg	31,25 pg
62,50 pg	62,50 pg	62,50 pg
125,00 pg	125,00 pg	125,00 pg
250,00 pg	250,00 pg	250,00 pg
500,00 pg	500,00 pg	500,00 pg
1 ng	1 ng	1 ng

c) Auftrennen der Steroide

Von allen Proben wurden je 2 mal (Doppelbestimmung) 200 μ l Plasma mit je 2 ml Diäthyläther versetzt. Ebenso wurde mit den Standardproben verfahren.

Das Äther/Plasma-Gemisch wurde 2 Stunden am Rückfluß mit Fe II SO_4 und KOH gekocht und destilliert.

Es wurde dann kalt zentrifugiert (10 min, 2000 U/min).

Die Proben wurden in ein Methanol - Trockeneisbad überführt.

Durch Dekantieren wurde die organische Phase vom gefrorenen Serum getrennt.

d) Gesamtsteroid-Fraktion

Es wurde dann etwa 10 min lang unter Stickstoff eingengt.

e) Puffer

0,1 % Gelatinephosphatpufferlösung (pH 7,0) stand zur Verfügung.

1 g Gelatine-Pulver "Riedel de Haen" wurde in 500 ml 1-m Phosphatpufferlösung bei 45°C gelöst, nach dem Abkühlen mit 1 g Natriumazid versetzt, in einen 1 l Meßkolben überführt und auf 1000 ml aufgefüllt.

f) Ansetzen des Tracers

(1.2.6.7.(n))- ^3H -Testosterone

Trk 402, Amersham - Büchler

Spez. Akt. 80 - 110 Ci/mMol

Der ^3H -Tracer wird mit der Pufferlösung verdünnt.

Inkubationsvolumen: 10 000 Dpm/0,4 ml.

pH 7,0

g) Ansetzen des Antikörpers

Benutzt wurde anti-T-11 a-BSA in Verdünnung mit dem Puffer im Verhältnis 1 : 10.

Die Bindung des Tracers lag zwischen 40 % und 50 %.

Solution initial: 100 μ l 1 : 20 000

Solution final: 1 : 80 000

Inkubationsvolumen: 1 : 40 000 / 0,2 ml

h) Ansetzen der Charcoal-Dextran-Suspension

In 100 ml einer 0,1 %igen Gelatine-Phosphatpufferlösung werden 40 mg Dextran 110 "Pharmacia Sweden" bei Zimmertemperatur gelöst und unter ständigem Rühren mit 250 mg Aktivkohle z.A. "Merck" versetzt.

Einzelmenge 1 ml.

i) Die Steroidfraktionen (s.o.) wurden mit Tracer und Antikörper versetzt, gut durchgemischt und 14 Stunden bei 5°C inkubiert.

Nachdem die Proben im Eisbad 4 Minuten vorgekühlt worden waren, wurden sie mit je 1 ml der Aktivkohle/Gelatine/Phosphatpuffer/Dextran - Lösung versetzt.

Anschließend wurde kalt zentrifugiert (5 min, 3000 U/min).

Der Überstand wurde dekantiert und der Rest verworfen.

Der Überstand wurde mit Insta-Gel^R versetzt und in das Szintillationsgerät gegeben.

Bei der Szintillation wurden die Impulse pro Minute gemessen.

Aus den Standardkurven wurden die Testosteronkonzentrationen über Prozent gebundenen Tracers ermittelt.

Aus den beiden Werten (Doppelbestimmung) wurden die Mittelwerte gebildet. Die Testosteronwerte wurden in ng/ml Plasma angegeben.

3.5. Durchführung des Leydig-Zell-Funktionstests

Bei vier Patienten, die subcapsulär orchiektomiert worden waren, wurde 12 bis 16 Monate nach der Operation ein Leydig-Zell-Funktionstest durchgeführt. Diese Patienten waren im Hinblick auf das Prostatakarzinom nicht zusätzlich therapiert worden und zeigten bis dahin keinen signifikanten Anstieg der Plasmatestosteronwerte. Alle vier Patienten wurden klinisch untersucht, das Prostatakarzinom zeigte keine Verschlechterung; das Allgemeinbefinden dieser vier Patienten war gut.

Zusammenfassende Testbeschreibung:

1. Tag: Blutabnahme um 08.00, 12.00 und 16.00 Uhr
2. Tag: 5000 I.E. HCG i.m., sofort danach Blutabnahme (12.00 Uhr)
3. Tag: 5000 I.E. HCG i.m., sofort danach Blutabnahme (12.00 Uhr)
4. Tag: 5000 I.E. HCG i.m., sofort danach Blutabnahme (12.00 Uhr)
5. Tag: Blutabnahme um 08.00, 12.00 und 16.00 Uhr

Appliziertes Präparat: Primogonyl^R, eine Ampulle à 5000 I.E. HCG in Trockensubstanz. Lösung in 1 ml isotoner NaCl-Lösung.

(Eine Internationale Einheit entspricht der Wirkung, die 0.001279 mg der 2. Internationalen Standardsubstanz auslöst).

Zur Dosierung:

Die meisten Autoren stimmen darüber überein, daß die HCG-Applikation fraktioniert an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zu erfolgen hat. Die Höhe der Dosierung wird unterschiedlich angegeben. In der Regel werden Tagesdosen von 1500 bis 5000 I.E. i.m. verabreicht. Um eine maximale Stimulation zu erreichen, applizierten wir in der oben angegebenen Dosierung.

Zur Aufarbeitung der Proben:

Die gewonnenen Proben wurden wie oben beschrieben aufgearbeitet und auf Testosteron untersucht.

4. ERGEBNISSE

4.1. Die Patientenkurven

In den folgenden 13 Darstellungen (Abb. 2 bis 14) sind die Plasmatestosteronwerte in ng/ml Plasma gegen die Beobachtungszeit in Tagen aufgetragen. Für jeden Patienten wurde eine Kurve erstellt. Der Tag "0" entspricht bis auf eine Ausnahme (BOR) dem Tag der Orchiectomie. Die Meßpunkte sind der Übersicht halber miteinander verbunden worden.

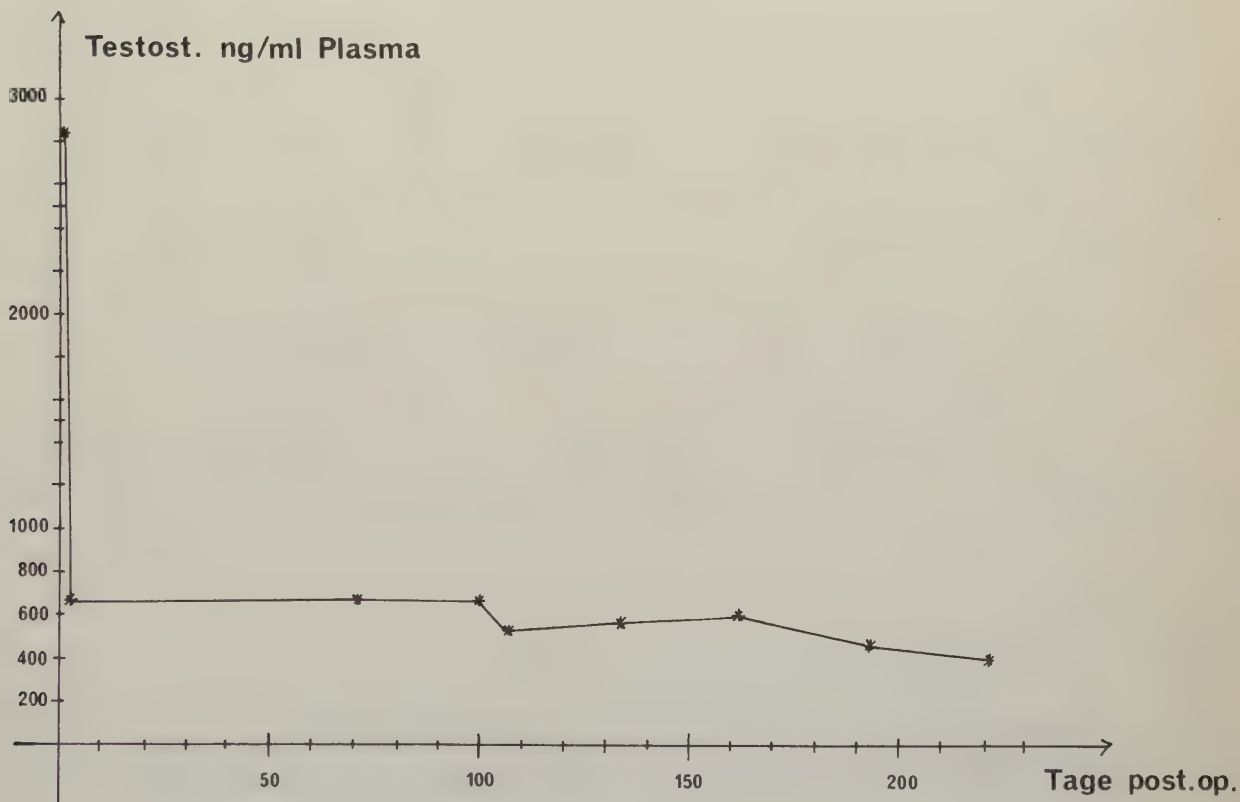


Abb. 2: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient ST0, subcapsuläre Orchiectomie, keine
Oestrogentherapie

Behandlung: subcapsuläre Orchiectomie. Der Testosteronspiegel sinkt von 2.88 ng/ml auf durchschnittlich 0.58 ng/ml ab.

Spannbreite: 0.26 ng/ml. Kein Wiederanstieg des Testosterons im Laufe der Beobachtungszeit.

Schon am 1. postoperativen Tag ist der Testosteronwert auf 0.63 ng/ml gesunken.

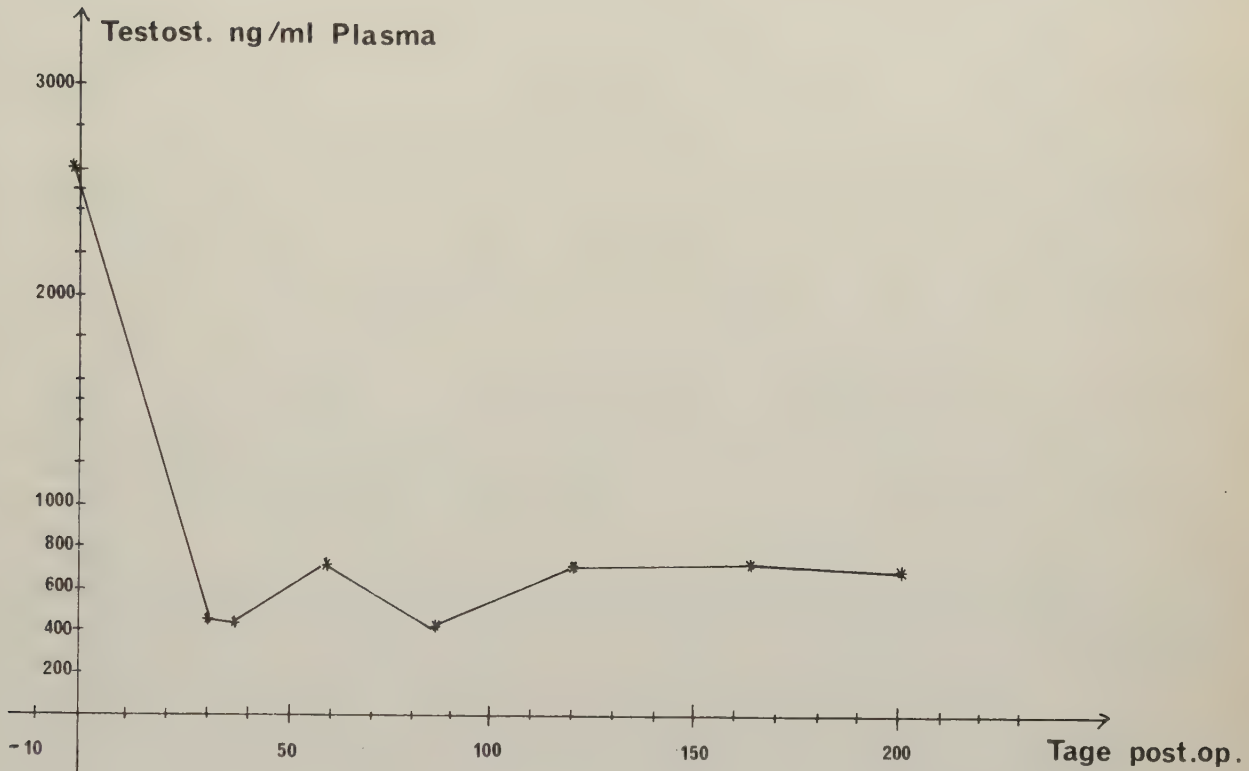


Abb. 3: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient BEN, subcapsuläre Orchiectomie, keine
Oestrogentherapie

Behandlung: subcapsuläre Orchiectomie. Der Testosteronspiegel sinkt von 2.61 ng/ml auf durchschnittlich 0.60 ng/ml ab.

Schwankungen liegen um etwa 0.30 ng/ml.

Ein Wiederanstieg des Plasmatestosteronspiegels im Laufe der Beobachtungszeit ist nicht zu verzeichnen.

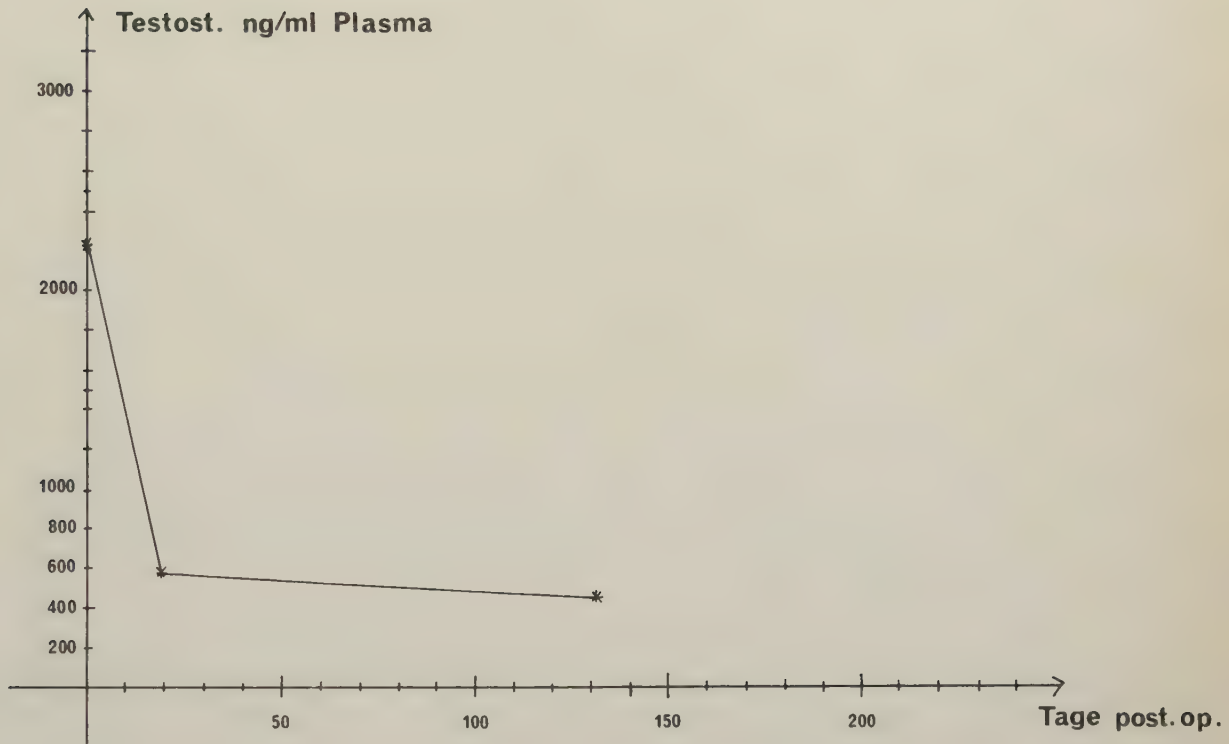


Abb. 4: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient DIG, subcapsuläre Orchiektomie, keine
Oestrogentherapie

Behandlung: subcapsuläre Orchiektomie

Der Testosteronspiegel sinkt von 2.46 ng/ml auf
durchschnittlich 0.52 ng/ml ab.

Schwankungen um 0.26 ng/ml.

Kein Wiederanstieg des Plasmatestosterons.

Der Patient verstarb vier Monate nach der Initi-
albehandlung.

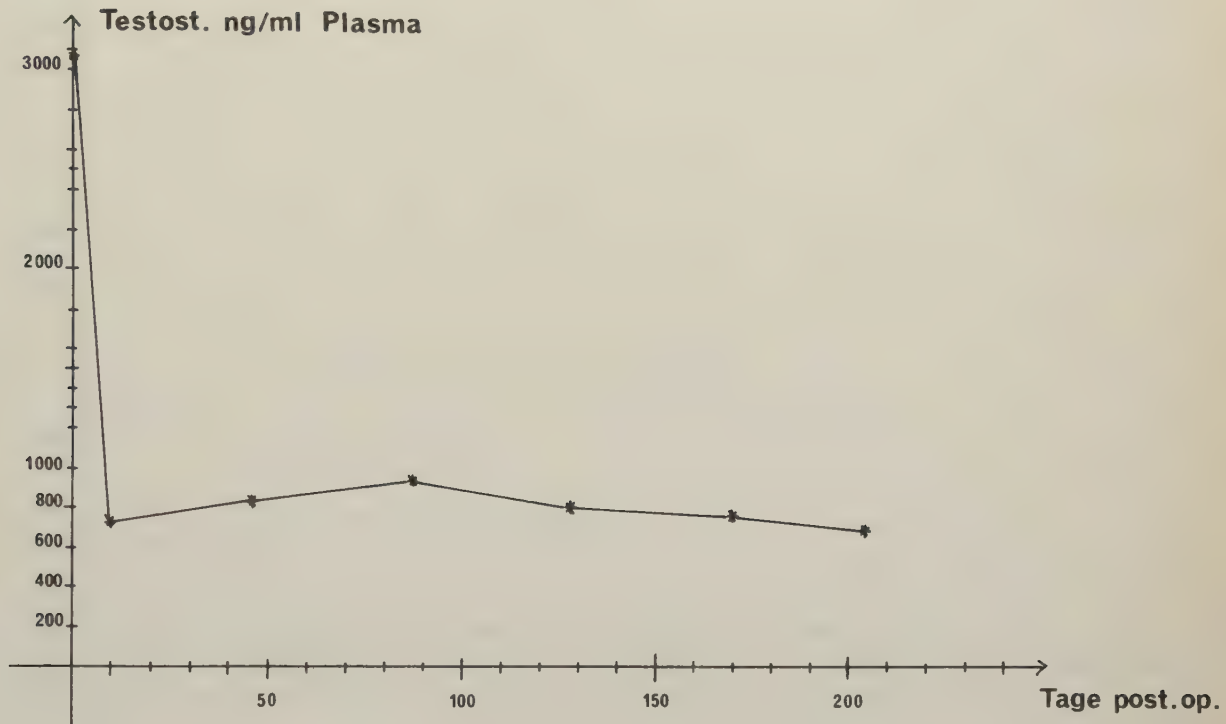


Abb. 5: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient SÜR, subcapsuläre Orchiektomie, keine
Oestrogentherapie

Behandlung: subcapsuläre Orchiektomie.

Der Testosteronspiegel sinkt von 3.08 ng/ml auf
durchschnittlich 0.80 ng/ml ab.

Spannbreite: 0.27 ng/ml.

Ein Wiederanstieg des Plasmatestosterons im Lau-
fe der Beobachtungszeit ist nicht zu verzeichnen.

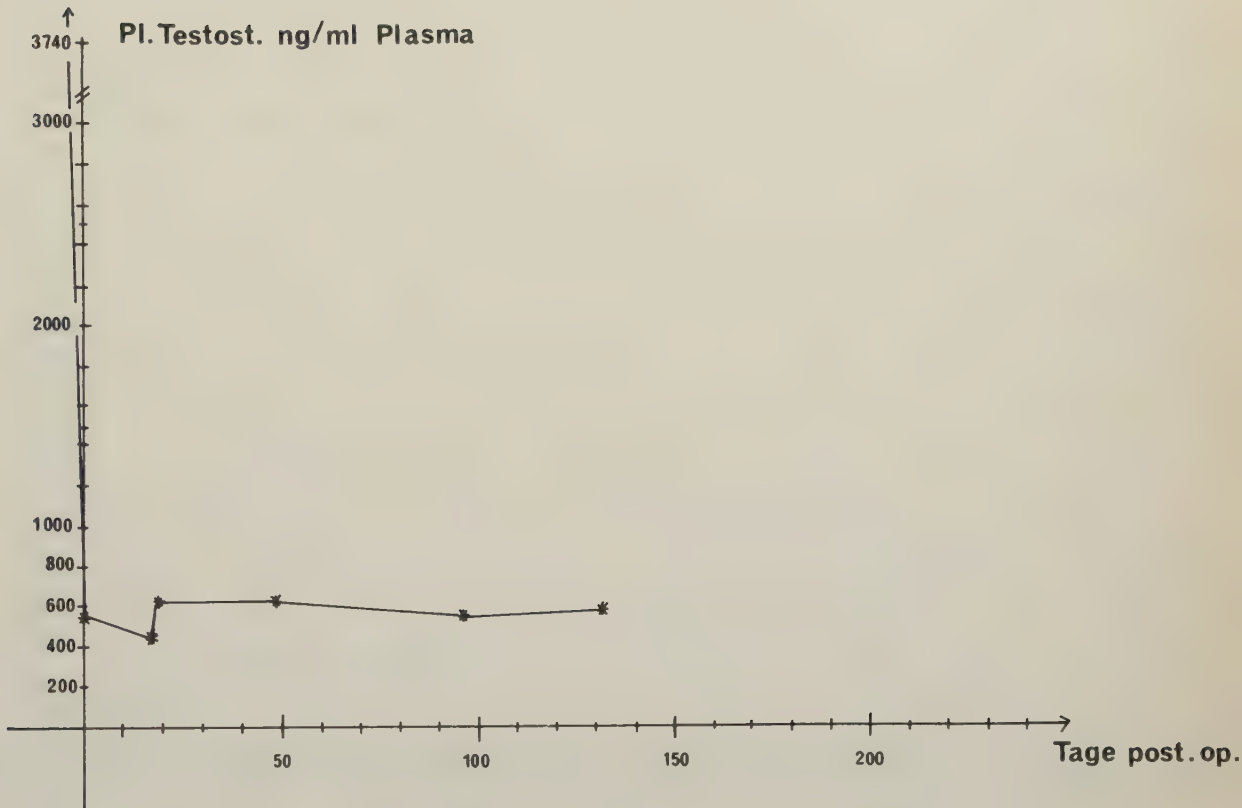


Abb. 6: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient DEG, subcapsuläre Orchiektomie, keine
Oestrogentherapie

Behandlung: subcapsuläre Orchiektomie.

Der Testosteronspiegel sinkt von 3.74 ng/ml auf
durchschnittlich 0.56 ng/ml ab.

Spannweite: 0.19 ng/ml.

Im Laufe der Beobachtungszeit trat kein Wiederan-
stieg des Plasmatestosterons auf.

Bereits am 1. postoperativen Tag ist der Testo-
steronspiegel auf 0.53 ng/ml abgesunken.

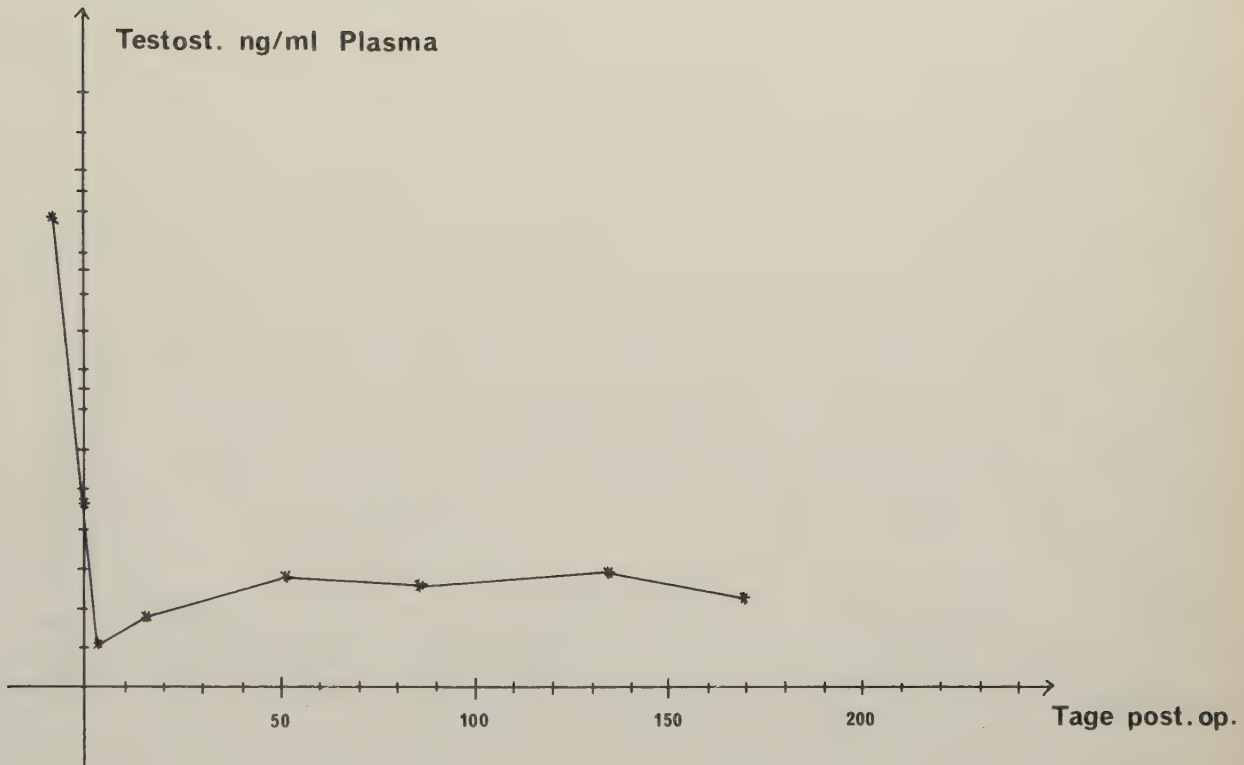


Abb. 7: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient WEB, subcapsuläre Orchiektomie, keine
Oestrogentherapie

Behandlung: subcapsuläre Orchiektomie.

Der Testosteronspiegel sinkt von 2.36 ng/ml auf durchschnittlich 0.45 ng/ml ab.

Spannweite: 0.37 ng/ml.

Kein Wiederanstieg des Plasmatestosterons im Laufe der Zeit.

Bereits vier Stunden nach der Operation ist der Testosteronspiegel auf 0.93 ng/ml gesunken.

Am 4. postoperativen Tag liegt er bei 0.21 ng/ml.

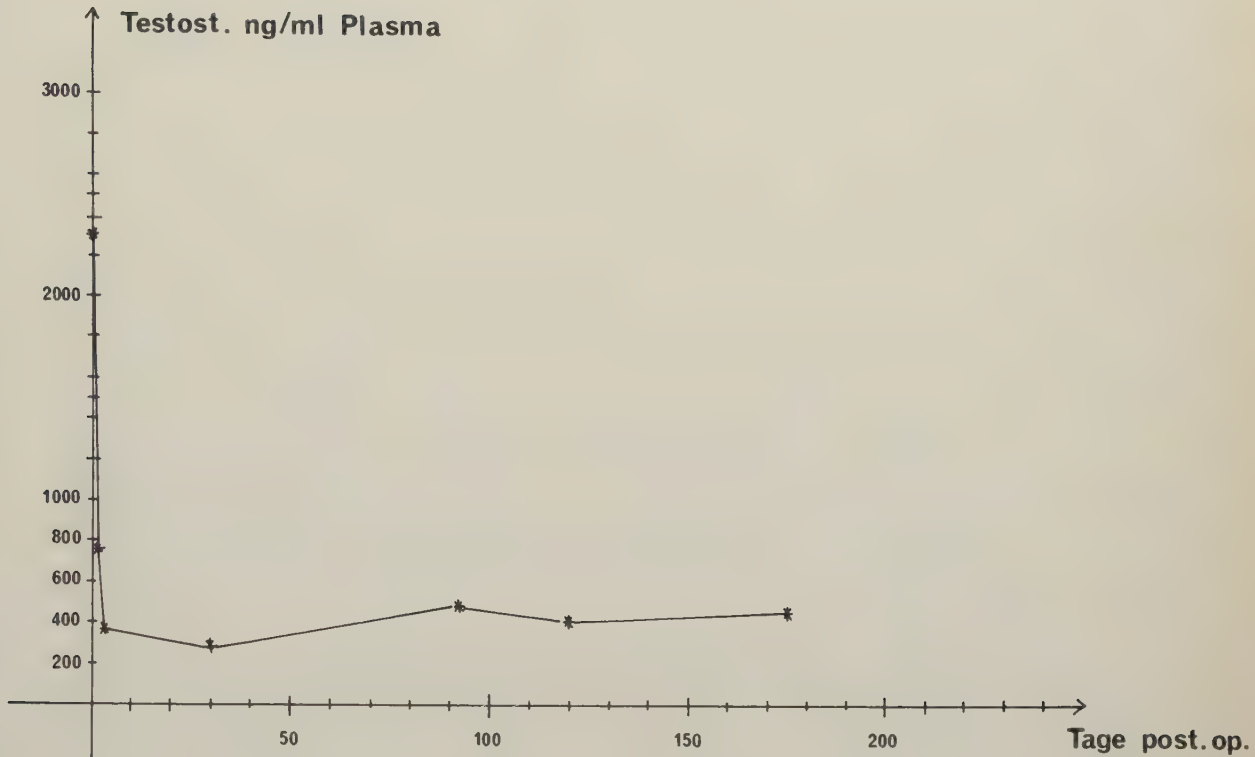


Abb. 8: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels

Patient LUD, subcapsuläre Orchiectomie, keine
Oestrogentherapie

Behandlung: subcapsuläre Orchiectomie.

Der Testosteronwert sinkt von 2.31 ng/ml auf
durchschnittlich 0.43 ng/ml ab.

Spannweite: 0.52 ng/ml.

Kein Wiederanstieg des Plasmatestosterons im Lau-
fe der Beobachtungszeit.

Der Testosteronwert ist am 1. postoperativen Tag
auf 0.76 ng/ml gesunken und liegt nach drei Tagen
bei 0.76 ng/ml. (Differenz bei Doppelbestimmung:
0.40 ng/ml).

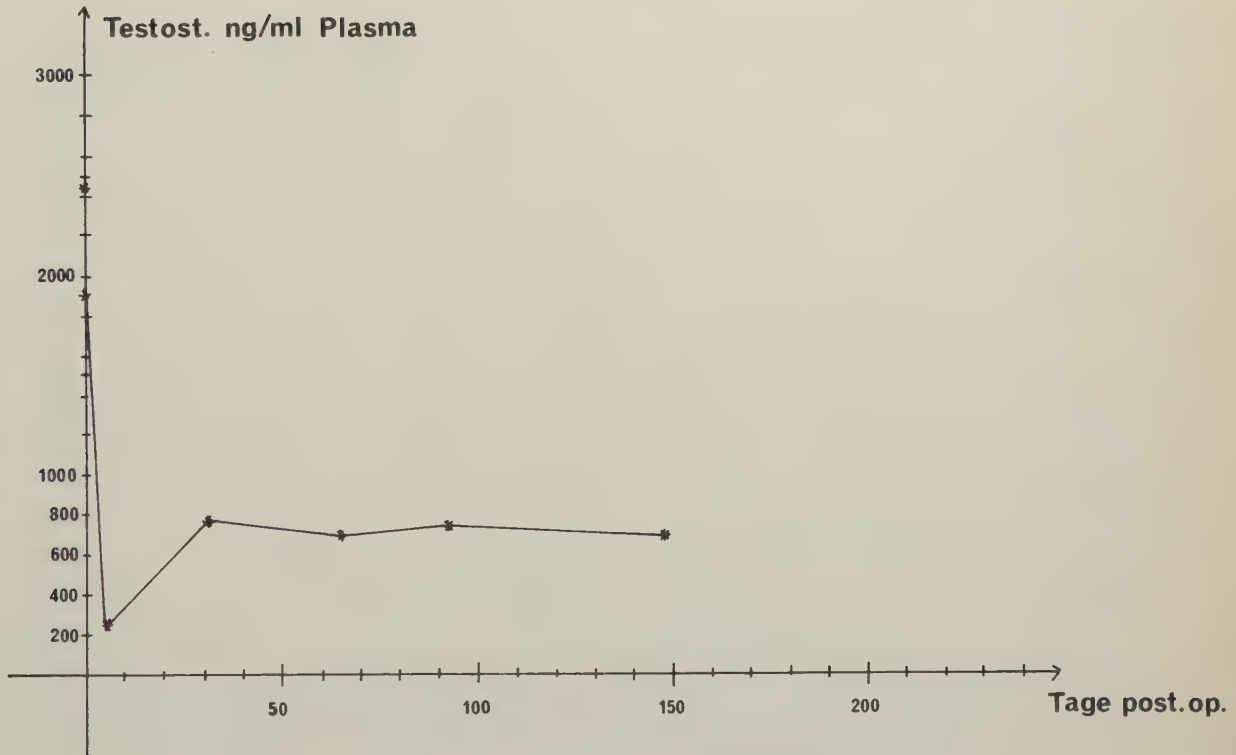


Abb. 9: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient SMI, subcapsuläre Orchiektomie, keine
Oestrogentherapie

Behandlung: subcapsuläre Orchiektomie.

Der Testosteronspiegel sinkt von 2.44 ng/ml auf
durchschnittlich 0.69 ng/ml ab.

Ein Wiederanstieg des Plasmatestosterons im Lau-
fe der Beobachtungszeit ist nicht zu verzeichnen.

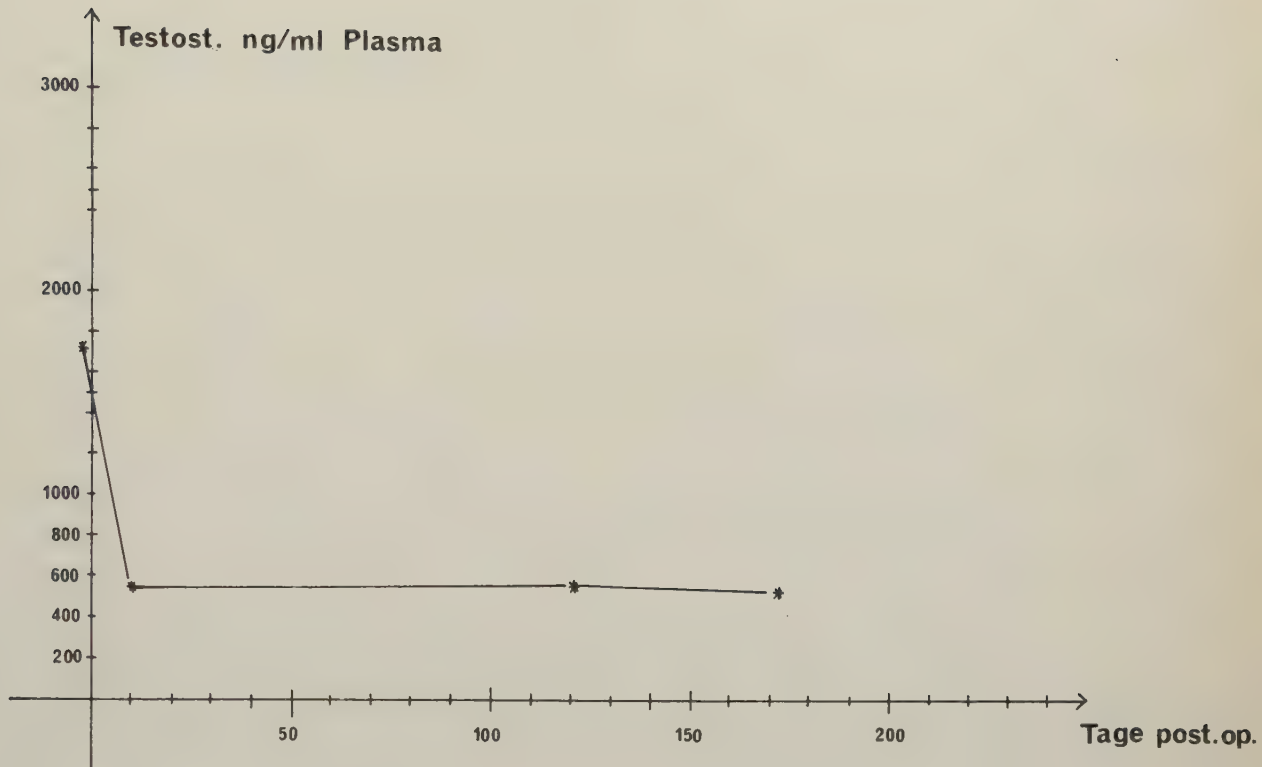


Abb. 10: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient WOJ, subcapsuläre Orchiectomie, keine
Oestrogentherapie

Behandlung: subcapsuläre Orchiectomie.

Der Testosteronspiegel sinkt von 1.72 ng/ml auf
durchschnittlich 0.54 ng/ml ab.

Spannweite: 0.42 ng/ml.

Während der Beobachtungszeit konnte kein Wieder-
anstieg des Plasmatestosterons verzeichnet wer-
den.

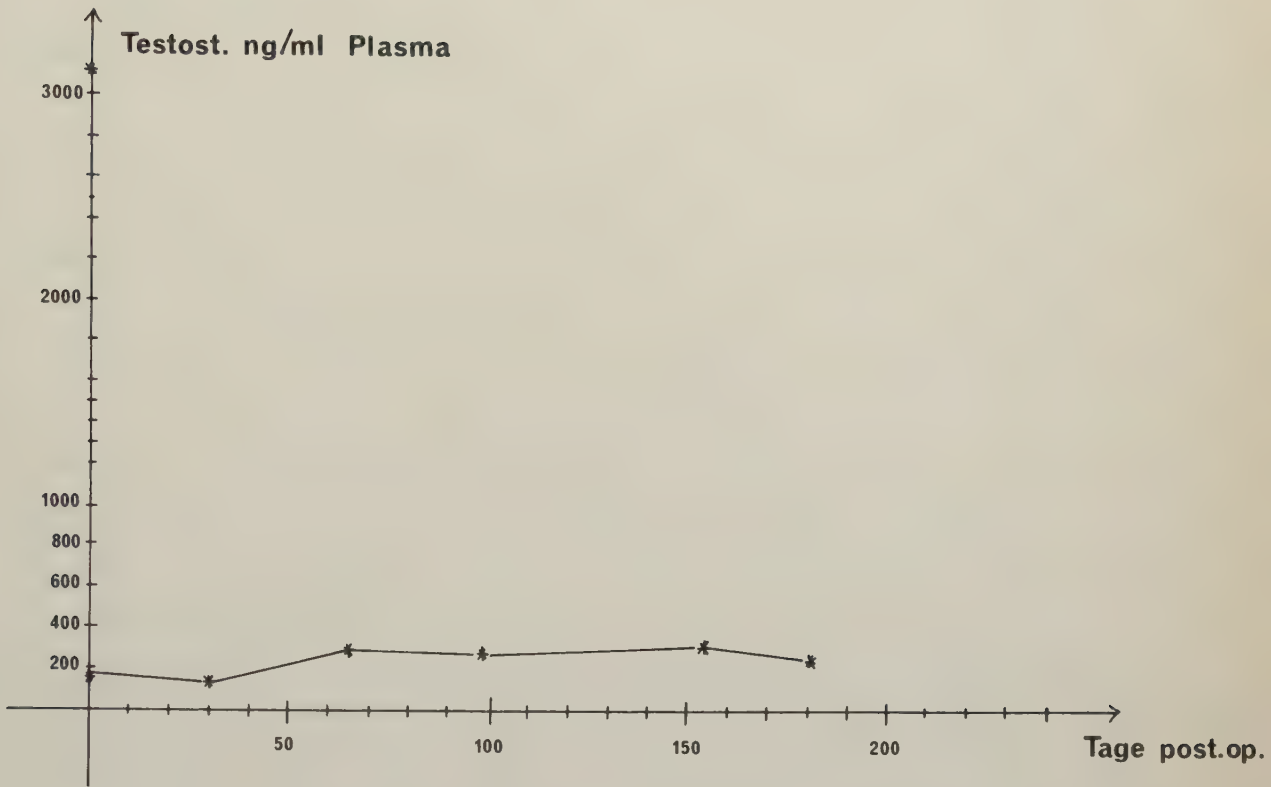


Abb. 11: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient HAN, subcapsuläre Orchiectomie und
Oestrogenbehandlung

Behandlung: subcapsuläre Orchiectomie und Oestrogenbehandlung.

Der Testosteronspiegel sinkt von 1.72 ng/ml auf durchschnittlich 0.24 ng/ml ab.

Spannweite: 0.18 ng/ml.

Vier Stunden nach der Operation liegt der Testosteronwert bei 0.24 ng/ml, nach acht Stunden bei 0.16 ng/ml.

Kein Wiederanstieg des Plasmatestosterons im Laufe der Beobachtungszeit.

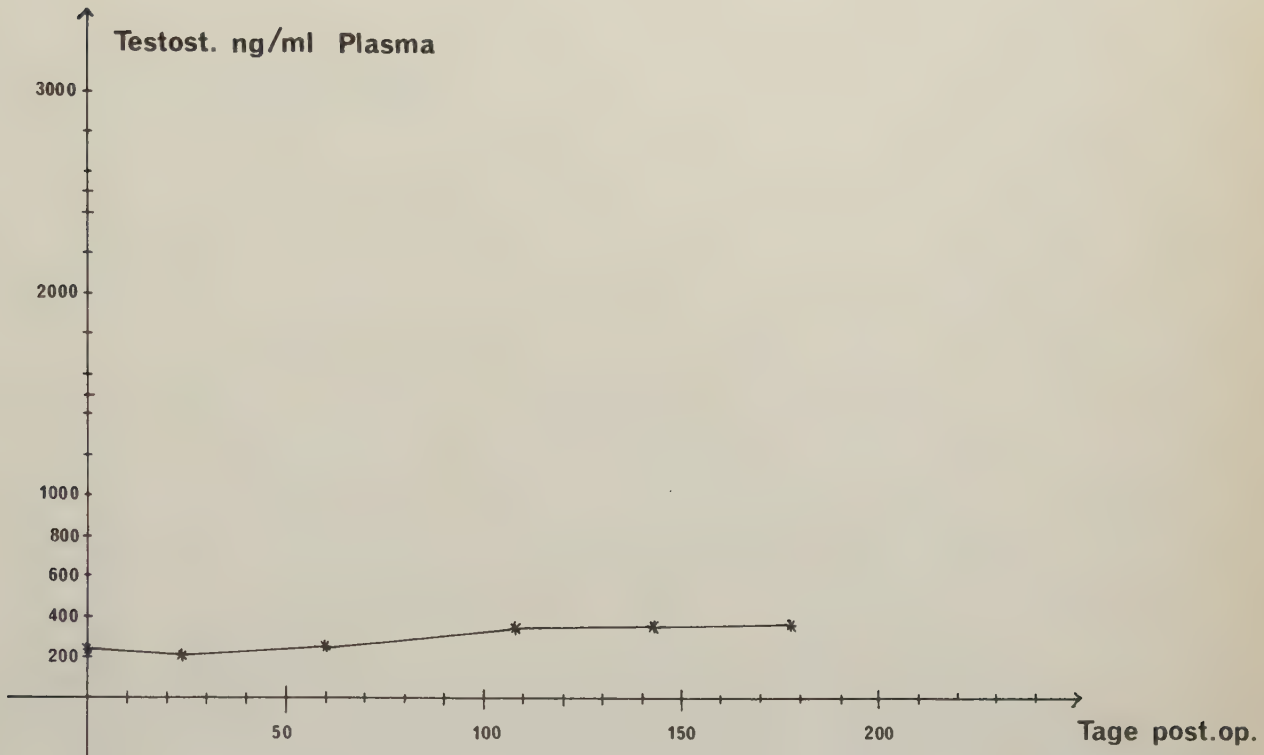


Abb. 12: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels

Patient WOL, subcapsuläre Orchiektomie und
Oestrogenbehandlung

Behandlung: subcapsuläre Orchiektomie und Oestrogenbehandlung.

Es lag bereits vor Behandlung ein Leberparenchymschaden vor.

Der Testosteronspiegel lag postoperativ bei durchschnittlich 0.30 ng/ml.

Spannweite: 0.16 ng/ml.

Ein Wiederanstieg des Plasmatestosterons im Laufe der Beobachtungszeit konnte nicht festgestellt werden.

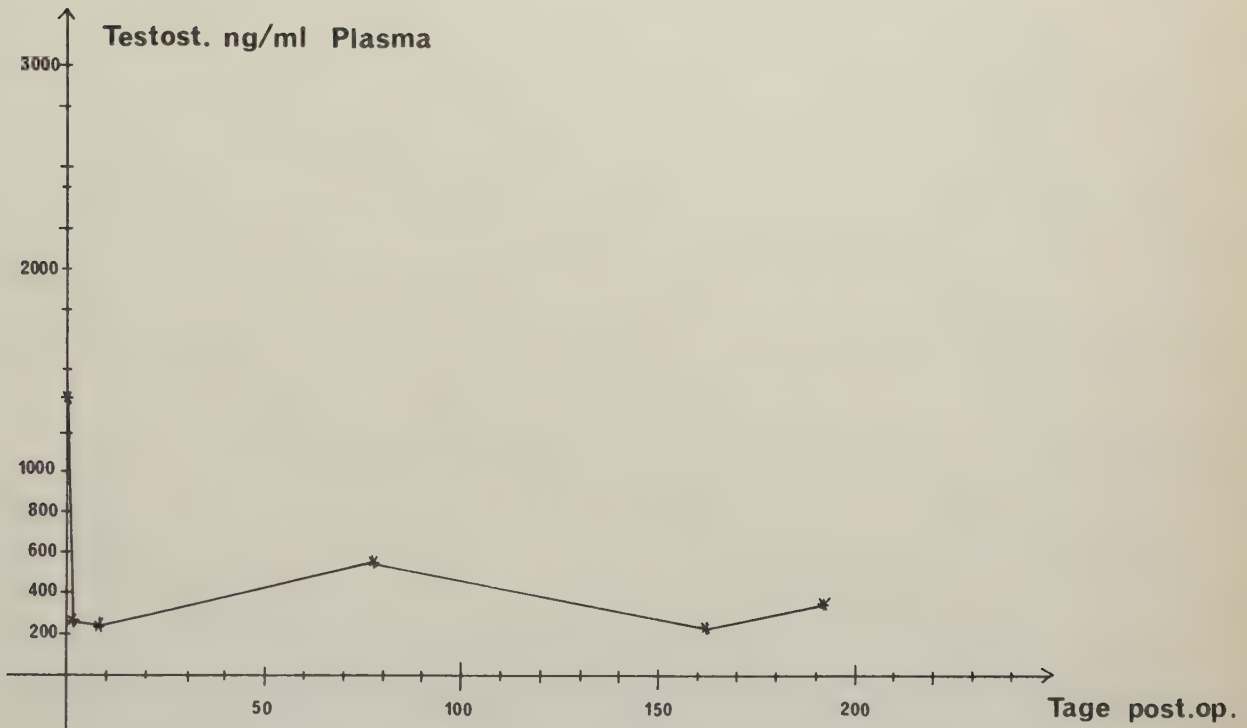


Abb. 13: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient BRÖ, hohe Castratio und Oestrogenbehandlung

Behandlung: hohe Castratio und Oestrogentherapie.
Der Testosteronspiegel sinkt von 1.35 ng/ml auf durchschnittlich 0.32 ng/ml ab.

Spannweite: 0.23 ng/ml.

Bereits am 1. postoperativen Tag ist der Testosteronwert auf 0.24 ng/ml abgesunken.

Kein Wiederanstieg des Plasmatestosterons im Laufe der Beobachtungszeit.

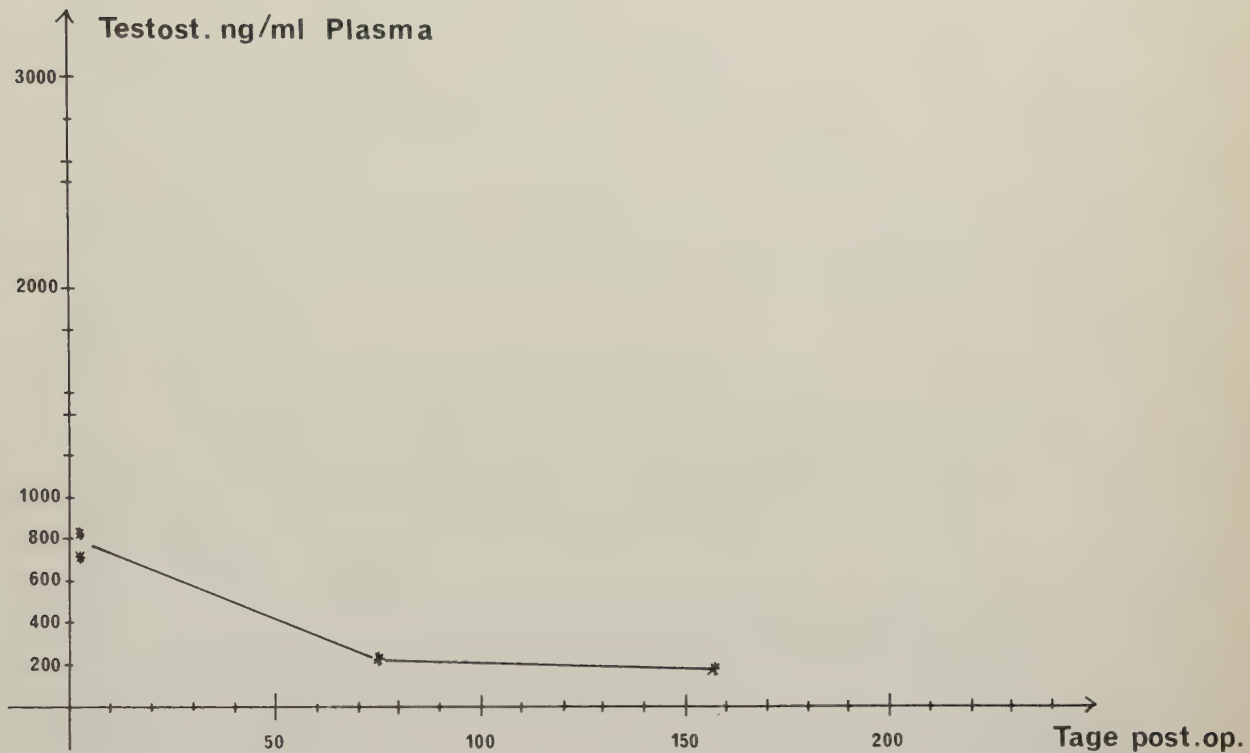


Abb. 14: Verlauf des postoperativen Testosteronspiegels
Patient BOR, hohe Castratio und Oestrogenbehand-
lung

Behandlung: hohe Castratio und Oestrogentherapie.
Die Operation erfolgte ein Jahr vor Beobachtungs-
beginn.

Die postoperativen Testosteronwerte lagen ein
Jahr nach Castratio bei 0.49 ng/ml.

Spannweite: 0,63 ng/ml, also auffällig hoch:
die Werte streuen stark.

Kein Wiederanstieg des Plasmatestosterons im Lau-
fe der Beobachtungszeit.

Zusammenfassend ist zu sagen:

- 1.) Durch die Orchiektomie wurden in allen Fällen die Plasmatestosteronspiegel drastisch gesenkt.
- 2.) Während der Beobachtungszeit wurden in keinem Fall deutliche Wiederanstiege des Plasmatestosterons außerhalb der Schwankungsbreite festgestellt. Dies unabhängig davon, ob die Therapie in alleiniger subcapsulärer Orchiektomie, subcapsulärer Orchiektomie und Oestrogentherapie oder Castratio und Oestrogentherapie bestand.
- 3.) Die Testosteronwerte schwankten etwa um 0.10 ng/ml bis 0.30 ng/ml, wobei unter "Spannweite" die Differenz zwischen höchstem und niedrigstem postoperativem Wert verstanden wurde.
- 4.) Soweit dies untersucht wurde, waren die Testosteronwerte stets am 1. postoperativen Tag auf die angestrebten Minimalwerte gesunken. Bei zwei Patienten wurde bereits vier Stunden nach der Operation Blut entnommen. Schon zu diesem Zeitpunkt waren die Werte deutlich abgesunken.
- 5.) Die Testosteronwerte des Patienten, dessen Castratio bereits ein Jahr zurücklag, lagen in gleichen Größenordnungen, unterschieden sich nicht merklich von den bei den anderen Patienten erhobenen Daten.
- 6.) Die Testosteronwerte aller Patienten stimmten größenordnungsmäßig überein.

4.2. Die Wertetabelle

In der Tabelle 2 sind alle wichtigen, in den vorausgegangenen und folgenden Darstellungen benutzten Daten der Übersicht halber zusammengestellt.

Tabelle 2: Wertetabelle

Gruppe I: subcapsuläre Orchiektomie

	BEN	STO	DIG	SÜR	DEG	WEB	LUD	SMI	WOJ	BÄD	KOS	GRÖ
Testosteronausgangswert (ng/ml)	2.61	2.86	2.41	3.08	3.74	2.36	2.31	2.44	1.72	2.12	2.23	1.68
höchster Testosteronwert (ng/ml)	0.73	0.68	0.58	0.96	0.63	0.59	0.77	0.78	0.56			
niedrigster Testosteronw (ng/ml)	0.43	0.42	0.46	0.69	0.44	0.22	0.25	0.26	0.52			
Mittelwert Testosteron (ng/ml)	0.60	0.58	0.52	0.80	0.56	0.45	0.43	0.69	0.54	0.35	0.22	0.56
Empirischer Median	0.70	0.62		0.80	0.59	0.51	0.46	0.70				
Spannweite (ng/ml)	0.30	0.26	0.12	0.27	0.19	0.37	0.52	0.52	0.04			
Mittelwert in %	22,9	20,4	21,7	26,0	15,0	19,1	18,6	28,2	31,4	16,5	9,8	33,3
Untersuchungszeit (Tage)	201	221	131	204	132	170	175	184	173			

Tabelle 2: Wertetabelle (Fortsetzung)

Gruppe II: subcapsuläre Orchiektomie + Oestrogen		Gruppe III: hohe Castratio + Oestrogen	
	HAN	WOL	
Testosteronausgangswert (ng/ml)	3.15		BOR
höchster Testosteronwert (ng/ml)	0.32	0.36	BRÖ
niedrigster Testosteronw (ng/ml)	0.14	0.20	
Mittelwert Testosteron (ng/ml)	0.24	0.30	
Empirischer Median	0.25	0.25	
Spannweite (ng/ml)	0.18	0.16	
Mittelwert in %	7,7		
Untersuchungszeit (Tage)	180	178	
			157
			23,7
			191

4.3. Übersicht der Patientenkurven

In den Abbildungen 15 bis 18 sind die erhobenen Testosteronwerte in ng/ml gegen die Beobachtungszeit in Tagen aufgetragen. Die Abbildungen sollen einen Vergleich der Testosteronwerte bei Patienten mit gleicher Behandlung ermöglichen.

Aus Gründen der besseren Übersicht sind nur höchstens fünf Kurven pro Diagramm zusammengestellt.

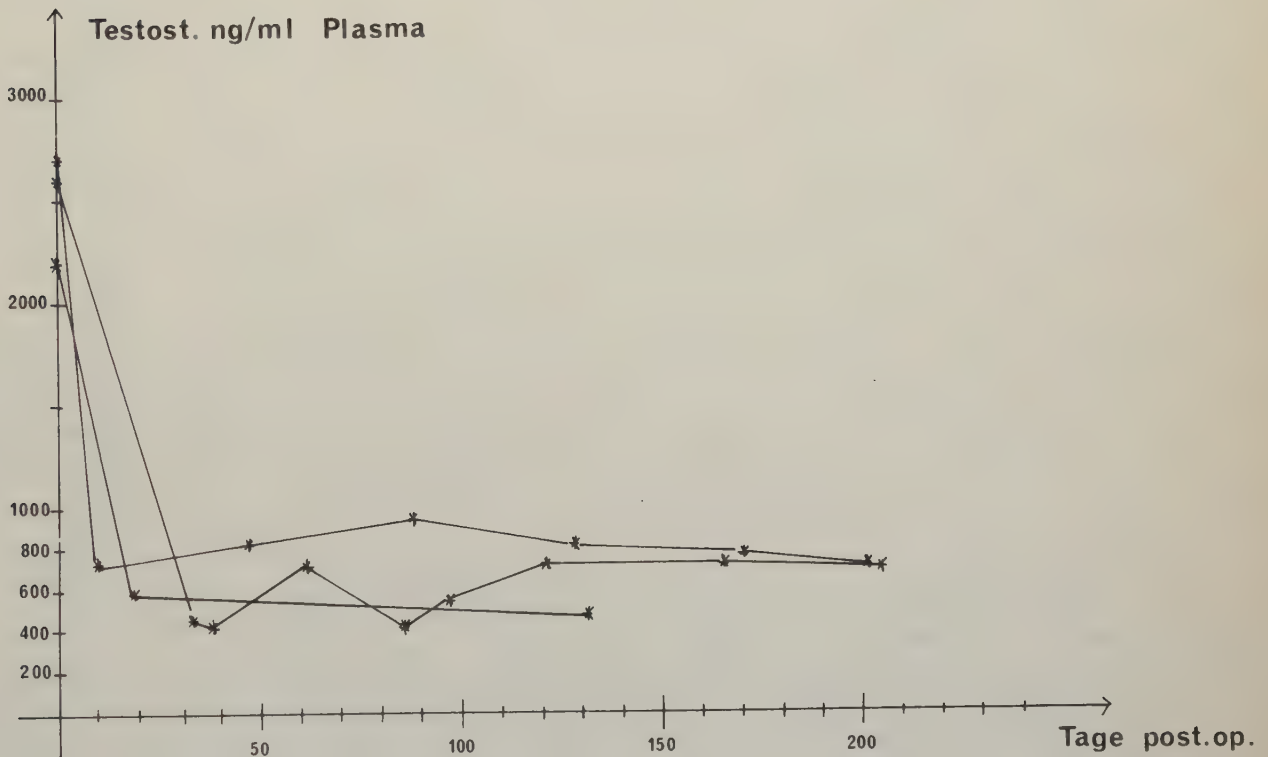


Abb. 15: Vergleich der postoperativen Testosteronspiegel bei drei subcapsulär orchiectomierten Patienten ohne zusätzliche Oestrogentherapie

Fünf Patienten, subcapsuläre Orchiektomie, keine Oestrogenbehandlung.

Die Testosteronwerte liegen zwischen 0.40 ng/ml und 0.90 ng/ml.

Ein Wiederanstieg des Plasmatestosterons ist nicht zu verzeichnen.

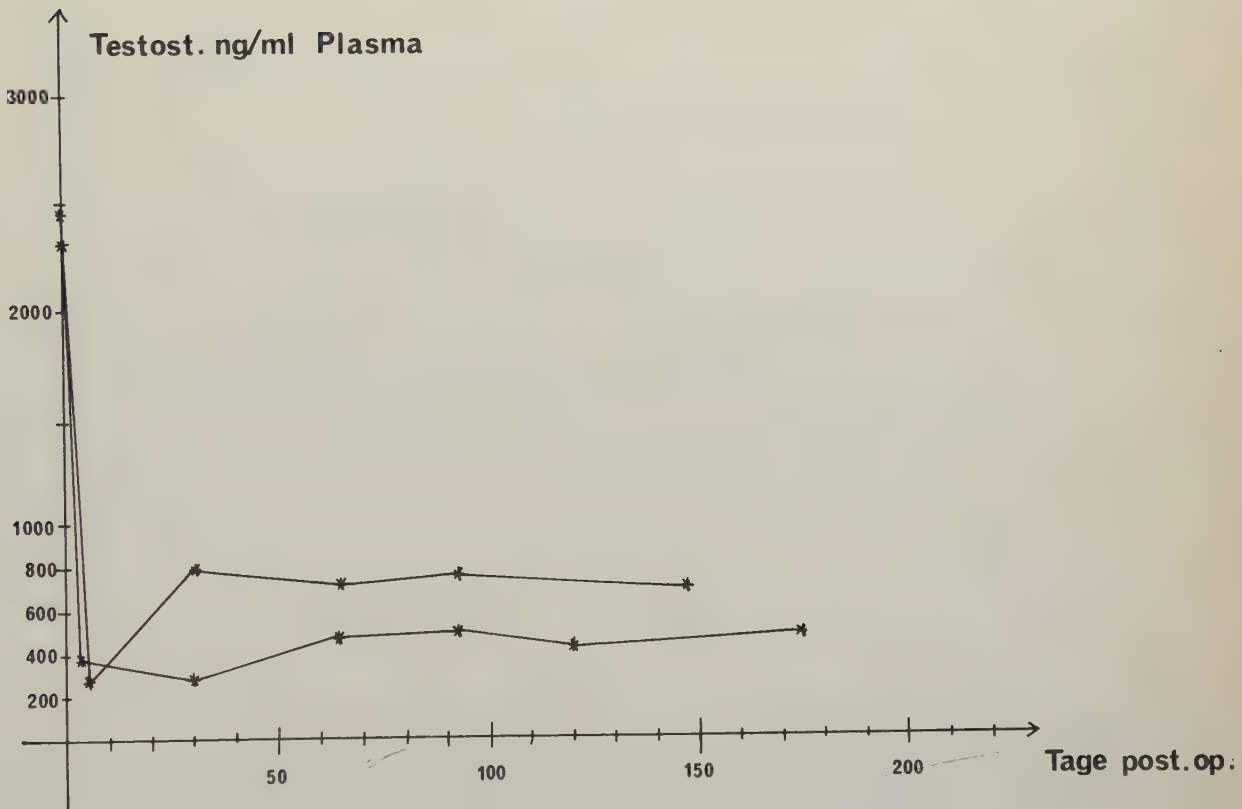


Abb. 16: Vergleich der postoperativen Testosteronspiegel bei zwei subcapsulär orchiektomierten Patienten ohne zusätzliche Oestrogentherapie

Vier Patienten, alle subcapsulär orchiektomiert, keine Oestrogenbehandlung.

Die Testosteronwerte liegen zwischen 0.40 ng/ml und 0.80 ng/ml.

In keinem Fall ist ein Wiederanstieg des Plasmatestosterons zu beobachten.

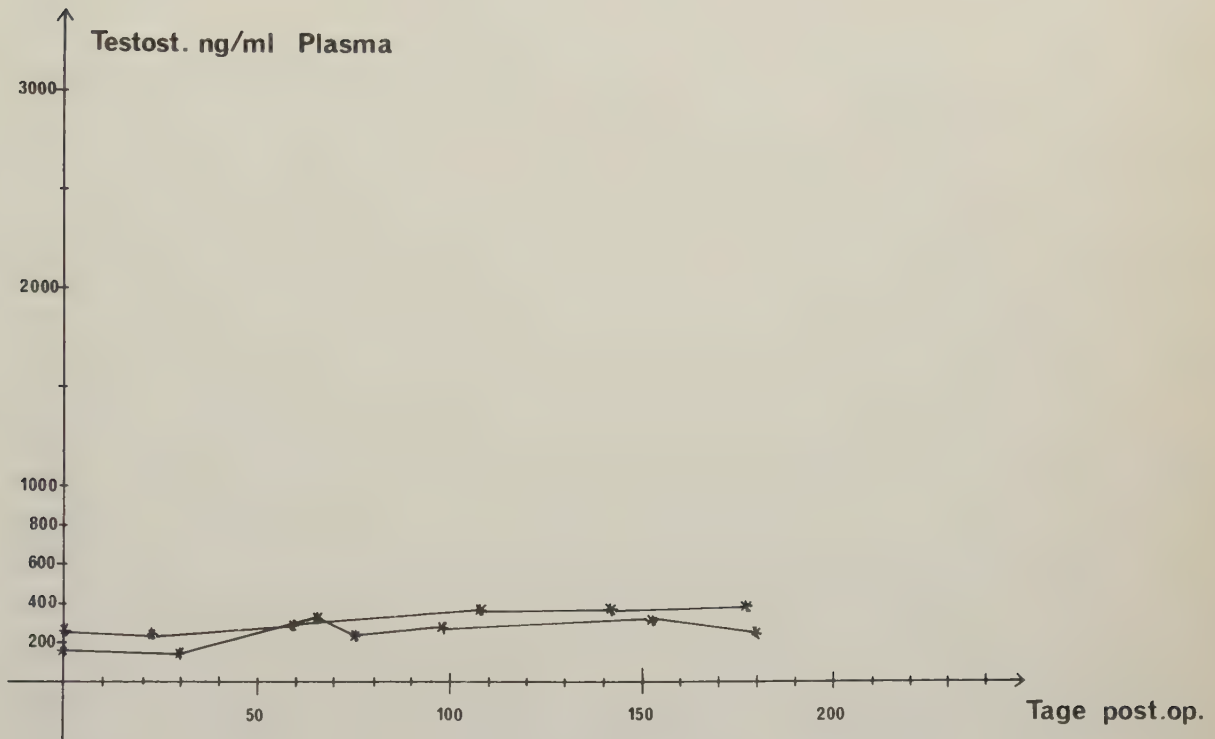


Abb. 17: Vergleich der postoperativen Testosteronspiegel bei zwei Patienten mit subcapsulärer Orchiektomie und zusätzlicher Oestrogenbehandlung

Zwei Patienten, subcapsuläre Orchiektomie und Oestrogenbehandlung.

Die Testosteronwerte liegen zwischen 0.15 ng/ml und 0.25 ng/ml.

In keinem Fall ist ein Wiederanstieg des Testosterons zu verzeichnen.

Bemerkenswert ist der fast lineare Verlauf der Kurven. Im Gegensatz zu Patienten mit alleiniger subcapsulärer Orchiektomie ist die Schwankung der postoperativen Werte geringer.

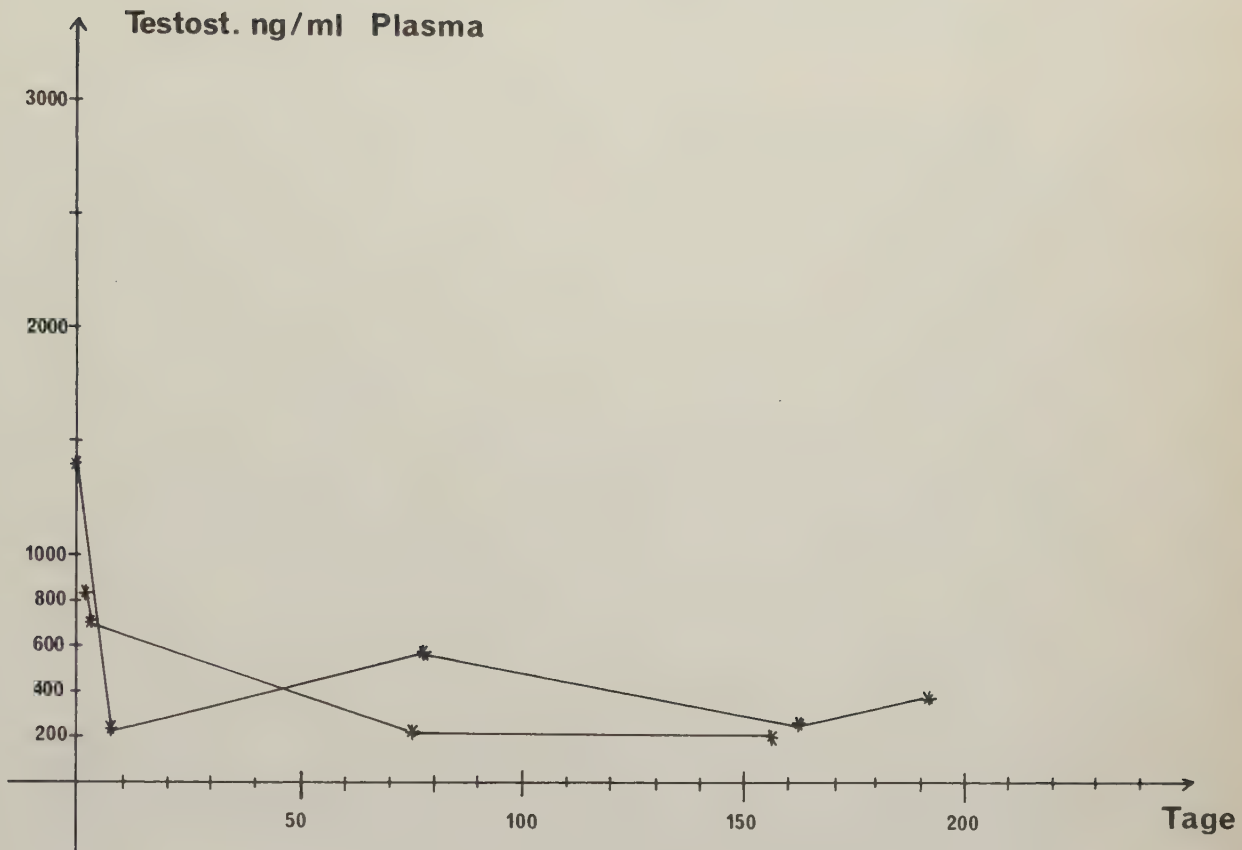


Abb. 18: Vergleich der postoperativen Testosteronspiegel bei zwei mit Castratio und Oestrogenapplikation behandelten Patienten

Zwei Patienten, deren Behandlung in hoher Castratio und zusätzlicher Oestrogengabe bestand.

Bei einem dieser Patienten erfolgte die Castratio bereits ein Jahr vor der Messung der Testosteronwerte.

Die postoperativen Testosteronwerte liegen zwischen 0.20 ng/ml und 0.80 ng/ml.

Während der Beobachtungszeit fielen keine Wiederanstiege der Plasmatestosteronwerte auf.

Zusammenfassend ist festzuhalten:

Die 13 Patienten wurden über Zeiträume von vier bis neun Monaten beobachtet und ihre Testosteronwerte im Plasma etwa alle vier bis sechs Wochen gemessen.

Je nach Art der Behandlung wurden Gruppen aufgestellt.

Es zeigte sich, daß die beiden subcapsulär orchiektomierten Patienten, die zusätzlich Depot-Oestrogene erhielten, die niedrigsten Testosteronwerte aufwiesen. Außerdem waren die Schwankungen der Testosteronwerte bei diesen Patienten etwas geringer als bei den übrigen Patienten.

Als wichtigstes Ergebnis bleibt festzuhalten, daß bei keinem der 13 Patienten ein relevanter Wiederanstieg der Plasmatestosteronwerte nach längerer, postoperativer Beobachtungszeit festzustellen war.

4.4. Vergleich der postoperativen Testosteronwerte bei unterschiedlicher Behandlung

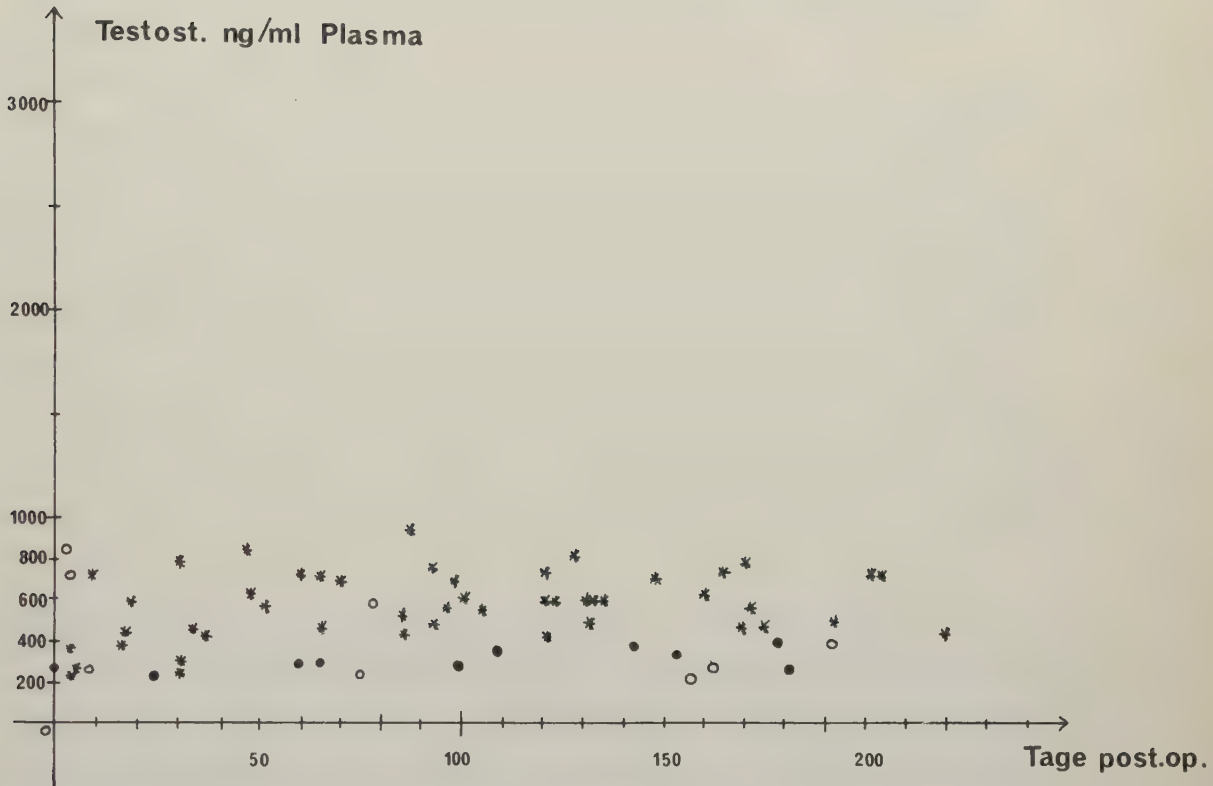


Abb. 19: Vergleich der postoperativen Testosteronwerte bei unterschiedlicher Behandlung

- * subcapsuläre Orchiectomie
- subcapsuläre Orchiectomie und Oestrogentherapie
- Castratio und Oestrogenbehandlung

In der Abbildung 19 sind die Plasmatestosteronwerte aller Patienten post operationem aufgetragen. Dabei sind die drei Gruppen mit unterschiedlicher Behandlung gesondert gekennzeichnet (s.o.).

Diese Übersicht wird wie folgt interpretiert:

- 1.) Die postoperativen Testosteronwerte liegen zwischen 0.10 ng/ml und 0.90 ng/ml, wobei die meisten Werte zwischen 0.40 ng/ml und 0.60 ng/ml liegen.
- 2.) Ansonsten sind besondere Häufigkeitsverteilungen nicht zu verzeichnen.
- 3.) "Ausreißer" im Sinne von extrem hohen oder niedrigen Werten liegen nicht vor.
- 4.) Auf Grund der Abbildung 19 entsteht der Eindruck, daß bei der Therapie aus subcapsulärer Orchiektomie und Oestrogenbehandlung die niedrigsten Testosteronwerte erreicht wurden.

Die Testosteronwerte nach Kombination von Castratio und Oestrogenbehandlung liegen im mittleren Bereich, während die Werte nach alleiniger subcapsulärer Orchiektomie eher im mittleren und oberen Bereich zu finden sind.

Hierbei muß man aber die geringe Anzahl der untersuchten Patienten berücksichtigen. Außerdem gilt es, nicht nur die Absolutwerte, sondern auch den prozentualen Abfall, bezogen auf den präoperativen Testosteronausgangswert, zu berücksichtigen.

4.5. Säulendiagramm der Testosteronsuppression nach Orchiektomie

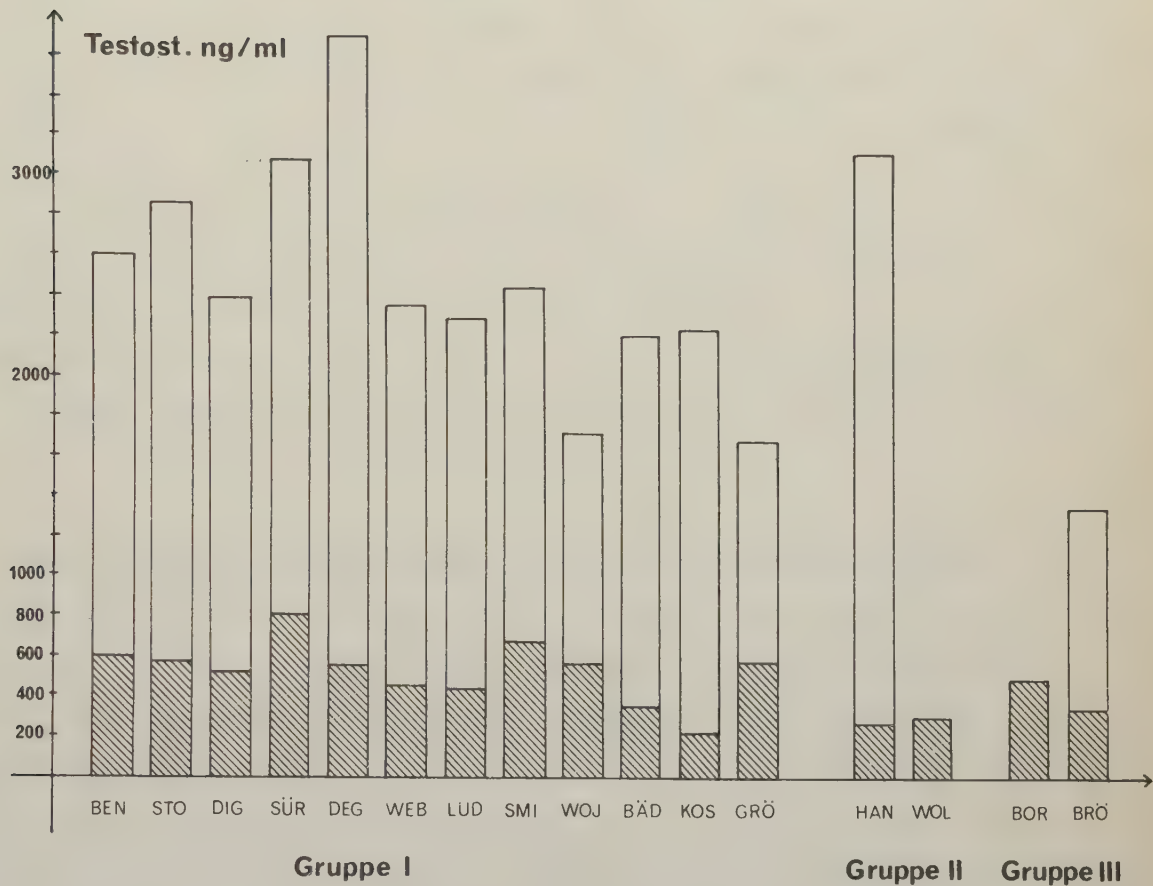


Abb. 20: Säulendiagramm der Testosteronsuppression nach Orchiektomie

Gruppe I : subcapsuläre Orchiektomie

Gruppe II : subcapsuläre Orchiektomie und
Oestrogentherapie

Gruppe III: hohe Castratio und Oestrogen-
therapie

In der Abbildung 20 sind die präoperativen Testosteron-Ausgangswerte und die mittleren postoperativen Testosteronwerte in Säulendiagrammen aufgetragen.

Hierbei sind nicht nur die Testosteronwerte der 13 Patienten, die langfristig nachuntersucht wurden, dargestellt, sondern auch die Werte dreier weiterer Patienten, von denen lediglich die Testosteronwerte vor und nach subcapsulärer Orchiektomie erhoben wurden (BÄD, KOS, GRÖ).

Man sieht, daß sowohl durch subcapsuläre Orchiektomie als auch durch Castratio eindeutige Testosteronreduzierungen erreicht wurden. Weiterhin ist erkennbar, daß nach Castratio das Verhältnis Ausgangstestosteron / postoperative Werte sich nicht wesentlich unterscheidet von den nach subcapsulärer Orchiektomie gefundenen Werten.

Weiterhin ist anzumerken, daß die mittleren postoperativen Werte in der Regel zwischen 0.40 ng/ml und 0.60 ng/ml liegen.

4.6. Prozentualer Abfall der Plasmatestosteronspiegel

Die Abbildung 21 (s. nächste Seite) stellt die mittleren postoperativen Testosteronwerte in Form von Säulendiagrammen dar, die hier in Prozent der präoperativen Ausgangswerte angegeben sind.

Folgende Ergebnisse sind festzuhalten:

- 1.) Nach Orchiektomie sind die Testosteronwerte auf 7 % bis 34 % der präoperativen Ausgangswerte gesunken.
- 2.) In der Regel liegen die Werte bei etwa 20 % der Testosteronspiegel vor Orchiektomie.
- 3.) Den niedrigsten prozentualen Spiegel (HAN, 7%) findet man bei einem subcapsulär orchiektomierten Patienten, der zusätzlich mit Oestrogenen behandelt wurde.
- 4.) Der höchste Testosteronspiegel (GRÖ, 34 %) findet sich bei einem Patienten, dessen Behandlung lediglich in einer subcapsulären Orchiektomie bestand.
- 5.) Bei dem vergleichbaren Wert eines kastrierten Patienten (BRÖ) findet man einen mittleren postoperativen Plasmatestosteronwert von 23,7 %. Zumindest in diesem Fall zeigt sich also, daß durch die Castratio die Plasmatestosteronwerte, angegeben in Prozent vom Ausgangswert, nicht niedriger liegen, als es nach subcapsulärer Orchiektomie beobachtet werden konnte.

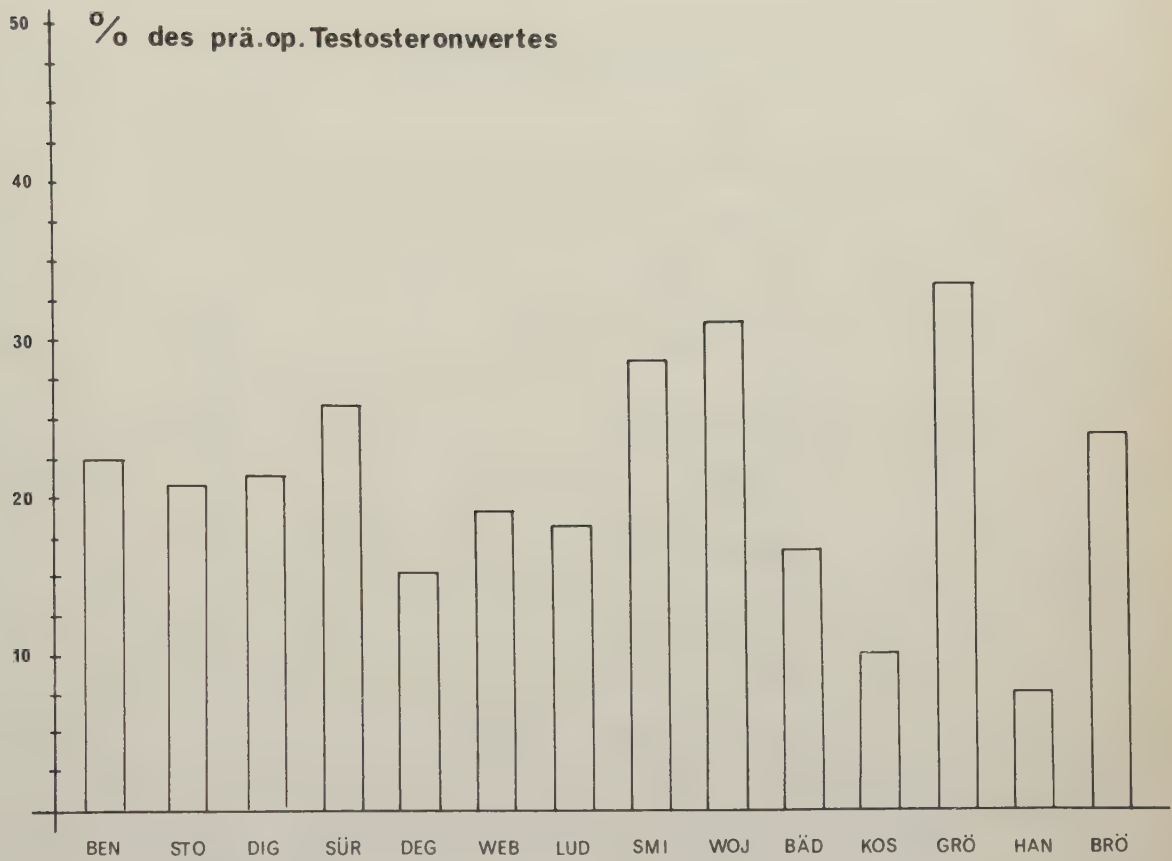


Abb 21: Säulendiagramm der postoperativen Testosteron-
werte in Prozent der Werte vor Orchiektomie

4.7. Plasmatestosteronwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter

Patient	Alter (J)	Testosteron vor Orchiektomie
WOJ	74	1.72 ng/ml
STO	74	2.86 ng/ml
BRÖ	73	1.35 ng/ml
SÜR	71	3.08 ng/ml
DEG	70	3.74 ng/ml
WEB	70	2.36 ng/ml
BEN	69	2.61 ng/ml
DIG	66	2.41 ng/ml
HAN	64	3.15 ng/ml
LUD	56	2.31 ng/ml
SMI	54	2.44 ng/ml

Tabelle 3: Plasmatestosteronwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter

In Tabelle 3 sind die präoperativen Werte des Plasmatestosterons dem Lebensalter der Patienten zugeordnet. Während in der Literatur mehrfach eine Abhängigkeit des Testosterons vom Lebensalter beschrieben wurde, konnte dies bei der hier vorliegenden Untersuchung nicht eindeutig gezeigt werden. Allerdings sind die Testosteronwerte, entsprechend dem hohen Lebensalter, bereits vor der Operation relativ gering.

4.8. Der Abfall des Testosterons in Abhängigkeit vom Lebensalter

Patient	Alter (J)	Durchschnittliche postoperative Testosteronwerte	postop. Testosteronwerte in % der präoperativen Werte
WOJ	74	0.54 ng/ml	31.4
STO	74	0.58 ng/ml	20.3
BRÖ	73	0.32 ng/ml	23.7
SÜR	71	0.80 ng/ml	26.0
DEG	70	0.56 ng/ml	15.0
WEB	70	0.45 ng/ml	19.1
BEN	69	0.60 ng/ml	22.0
DIG	66	0.52 ng/ml	21.7
HAN	64	0.24 ng/ml	7.7
LUD	56	0.45 ng/ml	18.6
SMI	54	0.69 ng/ml	28.2

Tabelle 4: Der Abfall des Testosterons in Abhängigkeit vom Lebensalter

Die Tabelle 4 gibt die mittleren "Restwerte" des Plasmatestosterons in Abhängigkeit vom Lebensalter wieder, einmal als durchschnittliche postoperative Werte, zum anderen in % der präoperativen Werte.

MC DONALD und CALAMS (1958) konnten zeigen, daß eine Altersabhängigkeit des Auftretens sogenannter "Leydig-cells" besteht. Mit höherem Lebensalter nahm ihre Zahl zu.

In der hier vorliegenden Untersuchung konnte nicht gezeigt werden, daß mit höherem Alter nach subcapsulärer Orchiektomie höhere Testosteronrestspiegel vorlagen.

4.9. Der "Testosteronknick"

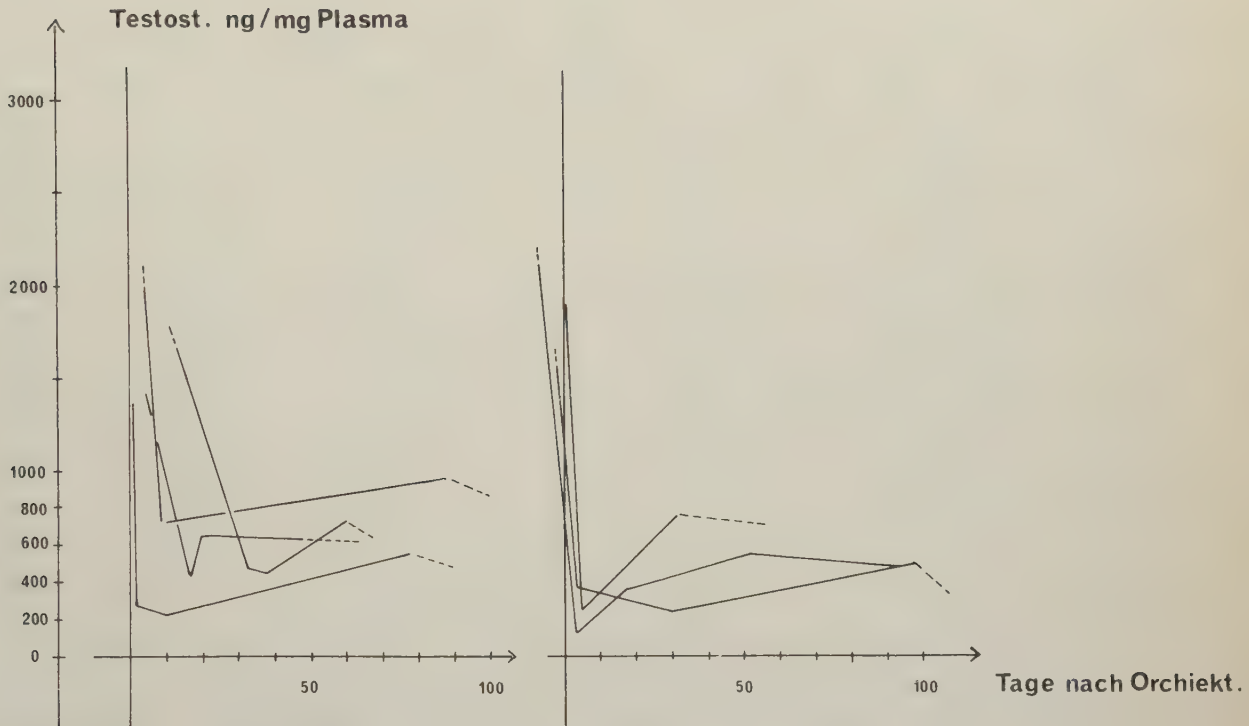


Abb 22: Schwankungen der Testosteronwerte kurz nach Orchiectomie

Bei 7 der 13 über einen längeren Zeitraum untersuchten Patienten sank der Testosteronwert zwar sofort nach Orchiectomie, doch war innerhalb von 10 - 30 Tagen ein relativ geringer, klinisch bedeutungsloser Wiederanstieg zu verzeichnen. Nach diesem Zeitraum pendelten sich die Werte um einen Mittelwert ein und blieben während der gesamten restlichen Beobachtungszeit auf einem niedrigen Niveau. Die Darstellung dieses Sachverhaltes ist der Zeichnung 22 zu entnehmen.

4.10. Die Testosteronwerte 1 bis 1 1/2 Jahre nach
Orchiektomie

Pat.	T-Werte		max. T-Werte		durchschnittl. T-Werte 6-9 Monate post Op	T-Werte Sep. '76	T-Werte März '77
	prä Op		post Op				
BEN	2.61		0.73		0.60	0.70	0.41
STO	2.86		0.68		0.58	0.42	0.46
SÜR	3.08		0.96		0.80	0.69	0.30
DEG	3.74		0.63		0.58	0.59	0.19
WEB	2.36		0.56		0.45	0.46	0.23
LUD	2.31		0.48		0.43	0.46	0.27
SMI	2.44		0.78		0.69	0.70	0.21
WOL	/		0.36		0.29	0.36	0.20

Tabelle 5: Testosteronwerte 1 bis 1 1/2 Jahre nach Orchi-
ektomie

Op = subcapsuläre Orchiektomie

T-Werte = Testosteronwerte in ng/ml

Bei 8 der 13 untersuchten Patienten wurden zusätzlich nach 1 bis 1 1/2 Jahren nach subcapsulärer Orchiektomie die Testosteronspiegel erneut gemessen.

Bei keinem dieser subcapsulär orchiectomierten Patienten war der Testosteronspiegel nach dieser Zeit wieder angestiegen, im Gegenteil: Die Tabelle 5 zeigt, daß die Testosteronwerte eher noch weiter abgesunken sind.

4.11. Die Ergebnisse der Leydig-Zell-Funktionstests

Bei 4 Patienten wurde etwa ein Jahr nach subcapsulärer Orchiektomie ein HCG-Test durchgeführt, um eventuell vorhandene Leydig-Zell-Aktivität festzustellen. (vergleiche hierzu auch Kapitel 2.4., 2.5. und 3.5. der vorliegenden Arbeit).

Die folgenden vier Abbildungen (Abb. 23, 24, 25 und 26) stellen die Testosteronkurven der Patienten bei HCG-Stimulierung dar. Links der Ordinate sind zum Vergleich die Werte vor Orchiektomie und die durchschnittlichen Testosteronwerte des ersten postoperativen Jahres aufgetragen. Rechts der Ordinate findet man die Werte unter Testbedingungen.

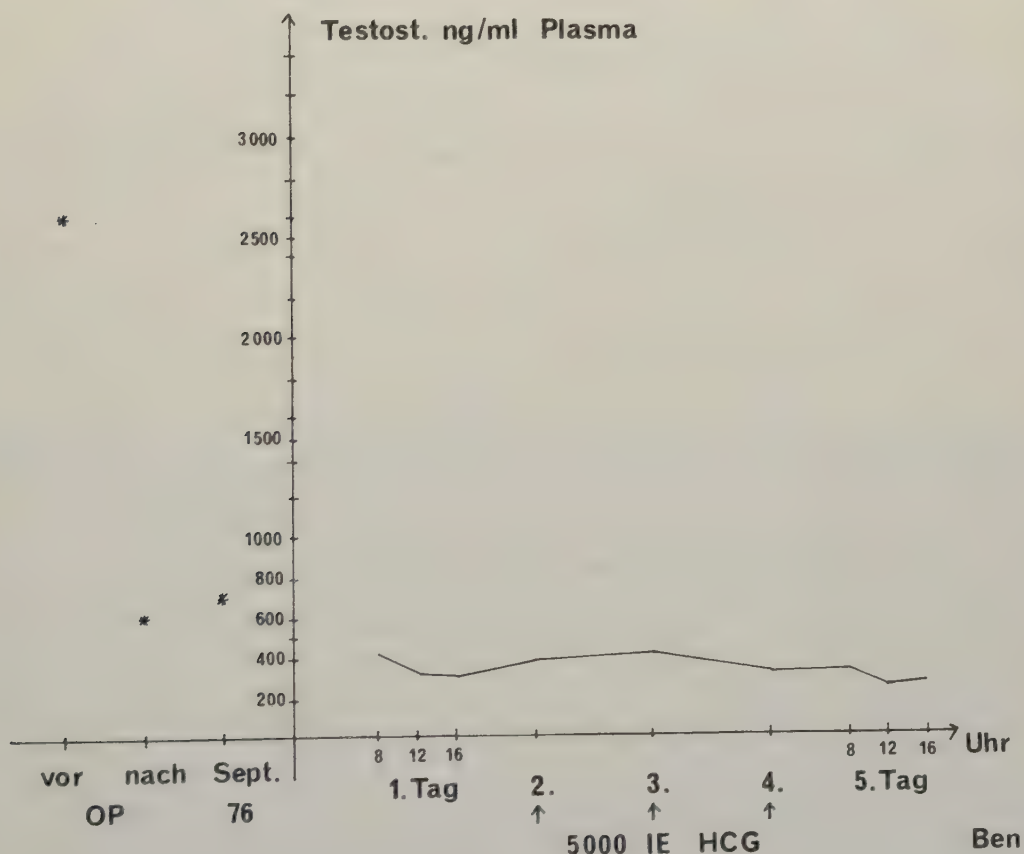


Abb. 23: Postoperative Testosteronwerte unter HCG-Stimulation: Patient BEN, kein Testosteronanstieg unter HCG-Stimulation

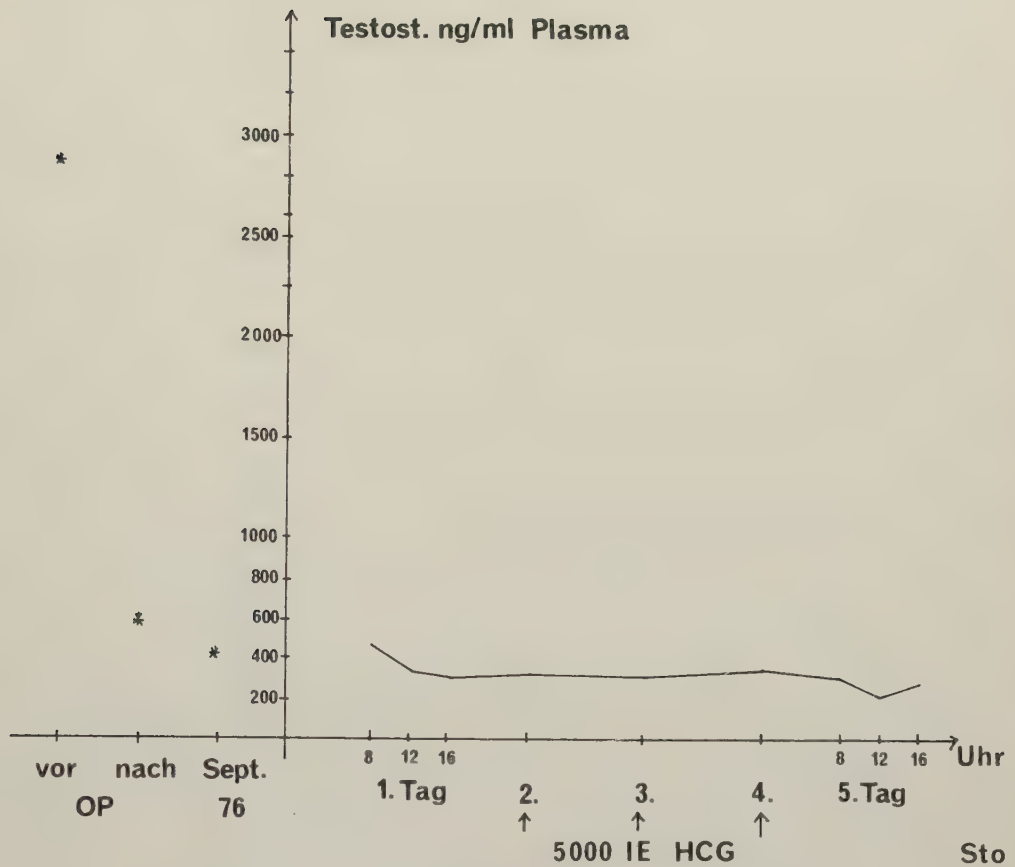


Abb. 24: Postoperative Testosteronwerte nach HCG-Stimulation:

Patient STO, kein Testosteronanstieg unter
HCG-Stimulation

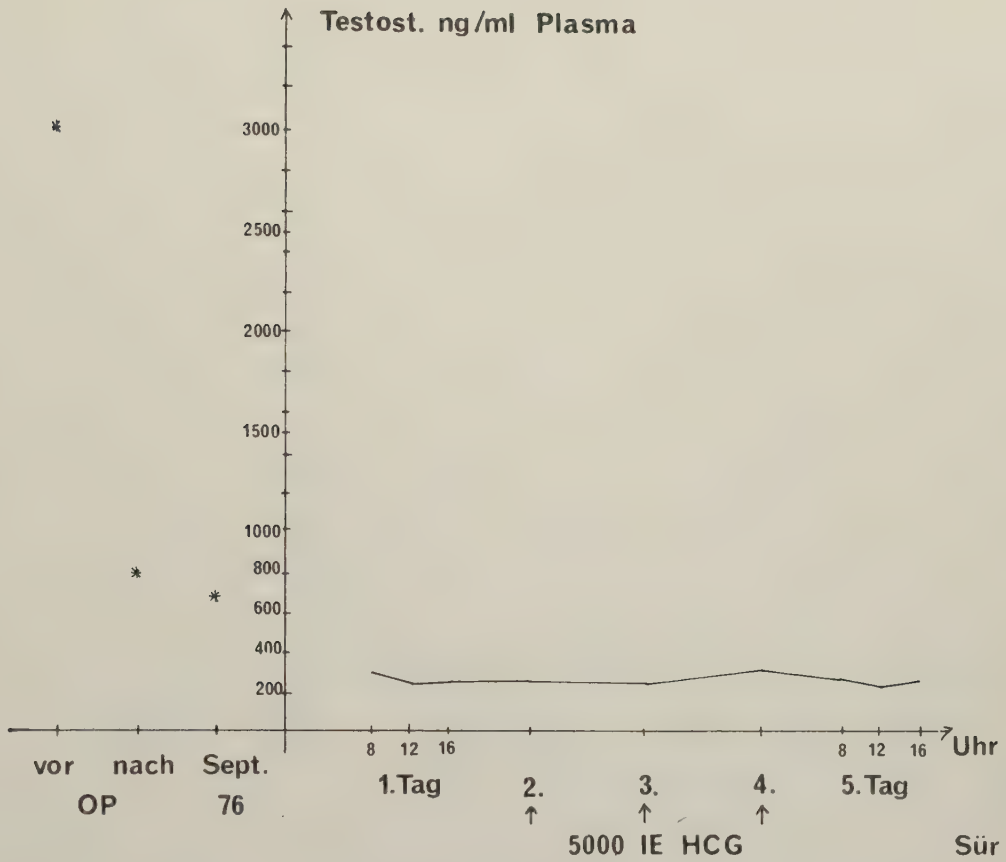


Abb. 25: Postoperative Testosteronwerte nach HCG-Stimulation:

Patient SÜR, kein Testosteronanstieg unter HCG-Stimulation

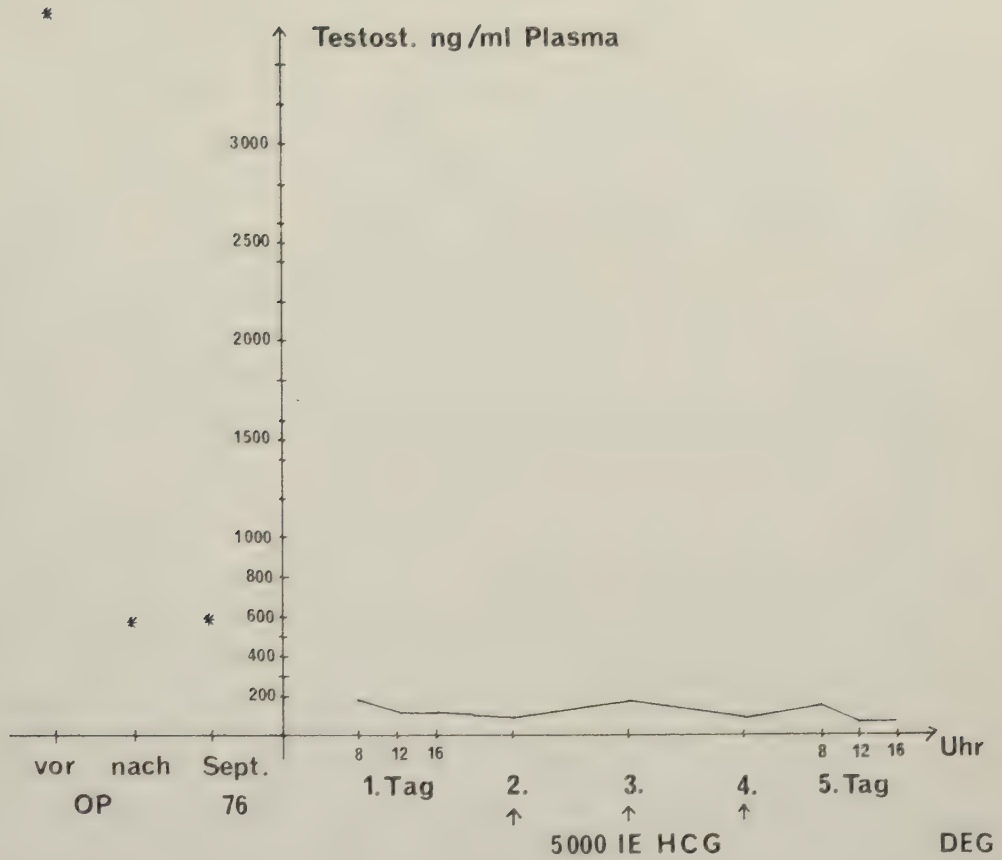


Abb. 26: Postoperative Testosteronwerte nach HCG-Stimulation:

Patient DEG, kein Testosteronanstieg unter
HCG-Stimulation

Zusammenfassend ist zu den Ergebnissen der Leydig-Zell-Stimulationstests zu sagen:

Wie die Abbildungen 23 - 26 zeigen, konnte bei keinem der vier subcapsulär orchiektomierten Patienten ein Anstieg des Plasmatestosterons nach dreitägiger Stimulation mit HCG beobachtet werden, obwohl relativ hohe HCG-Einzeldosen von 5000 I.E. HCG appliziert wurden.

Das läßt darauf schließen, daß entweder keine oder nur funktionell unbedeutende Leydig-Zellen in den testikulären Resten der subcapsulär orchiektomierten Patienten vorhanden waren.

4.12. Tagesschwankungen des Testosterons vor und nach HCG-Stimulation

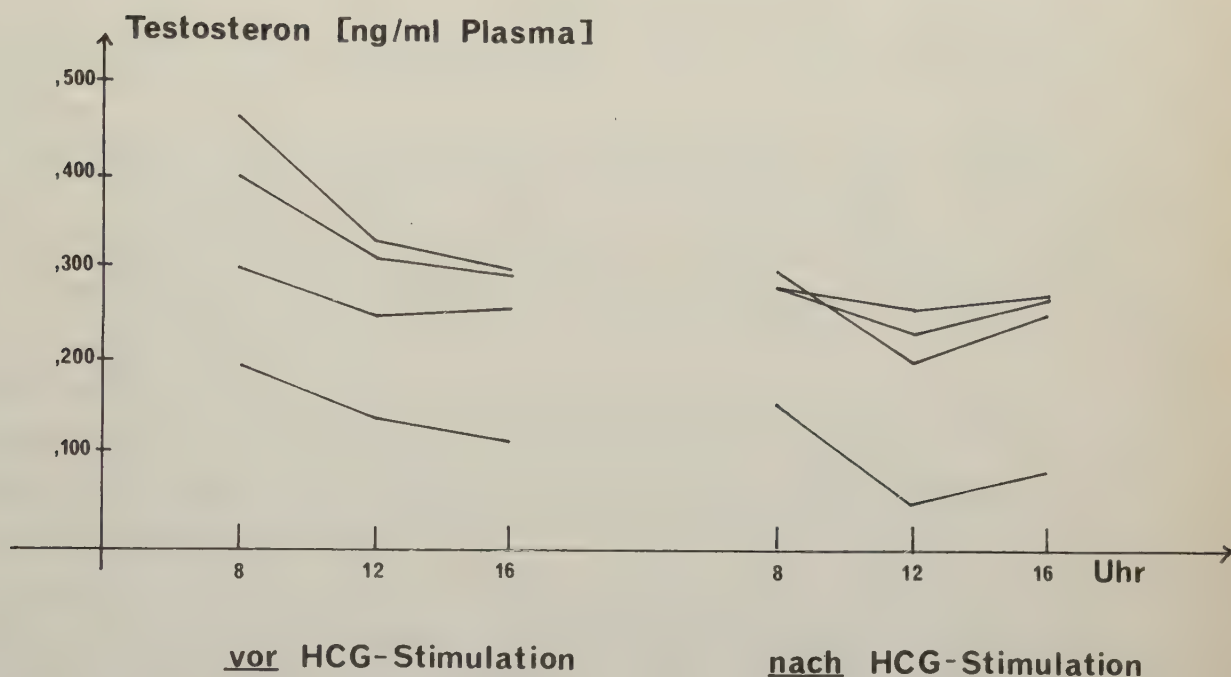


Abb. 27: Tagesschwankungen des Testosterons vor und nach HCG-Stimulation

Die Abbildung 27 stellt die Tagesschwankungen der Testosteronwerte bei den vier subcapsulär orchiectomierten Patienten vor und nach HCG-Stimulation dar.

Wie in der Literatur beschrieben (vergleiche dazu Kapitel 2.3. der vorliegenden Arbeit), liegen die Testosteronwerte des Morgens am höchsten. Es konnte hier gezeigt werden, daß dies auch bei vier subcapsulär orchiectomierten Patienten der Fall war.

Aber auch nach HCG-Stimulation sind Tagesschwankungen des Testosterons festzustellen, wenngleich sie auch nicht so deutlich sind wie vor HCG-Stimulation.

4.13. Klinische Verlaufskontrolle

Die Patienten wurden in Abständen von vier bis sechs Wochen untersucht. In nicht regelmäßigen Abständen wurden zusätzlich die in Kapitel 2.3. dieser Arbeit beschriebenen Fragebögen ausgegeben.

Zum klinischen Verlauf ist zu sagen:

- Ein Patient verstarb vier Monate nach der Initialbehandlung.
- Ein weiterer Patient verstarb ein Jahr nach der Orchietomie, ebenfalls an den Folgen seines Malignoms.
- Bei allen anderen Patienten war bis jetzt (Stand: September 1977) keine Verschlechterung des Allgemeinbefindens zu verzeichnen.
- Appetit und Gewicht blieben im großen und ganzen normal.
- Schmerzen unerträglicher Art traten nicht auf.
- Schlafstörungen, Infektionserkrankungen und Störungen des Allgemeinbefindens traten bei einigen Patienten vorübergehend auf.
- Bei vier Patienten wurde eine geringfügige Gynäkomastie als Folge der Oestrogen Therapie festgestellt.
- Die rektale Untersuchung der Prostata ließ keine weiteren Vergrößerungen des Organs erkennen.
- Alle Patienten leben zu Hause, zwei gehen ihrer beruflichen Tätigkeit weiter nach.
- Zwei Patienten zeigten eine depressive Grundstimmung, einer davon ein hypochondrisch - überbesorgtes Verhalten.
- Alle übrigen Patienten fühlten sich nach eigener Aussage "eigentlich ganz wohl".

4.14. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

1.) Wie ist der Testosteronstatus vor der Orchiektomie?

Bei drei Patienten lagen vor Orchiektomie die Testosteronwerte um 1.5 ng/ml, bei drei Patienten lagen Werte von über 3.0 ng/ml vor, bei den anderen sieben Patienten lagen die präoperativen Testosteronwerte zwischen 2.0 und 3.0 ng/ml.

2.) Ist nach subcapsulärer Orchiektomie ein deutlicher Wiederanstieg des Plasmatestosterons festzustellen?

Bei keinem der hier untersuchten Patienten war nach subcapsulärer Orchiektomie ein deutlicher Wiederanstieg des Plasmatestosterons im Laufe der Nachuntersuchungszeit festzustellen.

3.) Wie stark ist der prozentuale Abfall der Testosteronwerte: a) nach Castratio, b) nach subcapsulärer Orchiektomie?

Nach Orchiektomie sanken die Testosteronspiegel aller untersuchten Patienten auf 7 % bis 34 % der präoperativen Ausgangswerte und lagen in der Regel bei etwa 20 % der Werte vor Orchiektomie. Der niedrigste Testosteron-Restspiegel fand sich bei einem subcapsulär orchiectomierten Patienten, der zusätzlich mit Oestrogenen behandelt wurde. Bei den vergleichbaren Werten eines kastrierten Patienten fand man einen mittleren postoperativen Testosteronwert von 33 %. Zumindest in diesem Fall zeigt sich also, daß durch die Castratio die Testosteronwerte, angegeben in Prozent der Ausgangswerte, nicht niedriger liegen als nach subcapsulärer Orchiektomie.

4.) Wie hoch sind die Absolutwerte der Testosteronkonzentrationen: a) nach Castratio, b) nach subcapsulärer Orchiektomie?

Die mittleren postoperativen Testosteronwerte liegen in der Regel zwischen 0.40 und 0.60 ng/ml. Das bei

Castratio beobachtete Verhältnis Ausgangswert / post-operativer Wert unterscheidet sich nicht wesentlich von den nach subcapsulärer Orchiectomie gefundenen Ergebnissen. Die beiden mittleren Testosteronwerte nach Castratio liegen mit 0.32 ng/ml und 0.40 ng/ml in der Größenordnung der bei den subcapsulär orchiectomierten Patienten gefundenen Werten.

- 5.) Wie verhalten sich die Testosteronwerte über einen Zeitraum von sechs bis neun Monaten nach Orchiectomie, und gibt es hierbei operationsabhängige Unterschiede?

In dieser Nachuntersuchungszeit wurden in keinem Fall Wiederanstiege der Plasmatestosteronwerte beobachtet. Die Testosteronwerte wurden durch die Orchiectomie drastisch gesenkt und blieben in der Folgezeit auf niedrigem Niveau. Dies unabhängig davon, ob die Operation in einer Castratio oder in einer subcapsulären Orchiectomie bestand.

- 6.) Wie verhalten sich die Testosteronwerte 1 bis 1 1/2 Jahre nach Orchiectomie?

Bei acht subcapsulär orchiectomierten Patienten wurden die Testosteronwerte noch einmal nach 1 bis 1 1/2 Jahren überprüft. Bei keinem dieser Patienten war ein Wiederanstieg des Testosterons festzustellen, die Werte waren eher noch weiter abgesunken.

- 7.) Welche Schwankungen zeigen die Testosteronwerte?

Die Testosteronwerte schwanken um etwa 0.1 ng/ml bis 0.3 ng/ml, wobei unter Spannbreite die Differenz zwischen höchsten und niedrigsten postoperativen Testosteronwerten verstanden wurde.

- 8.) Ist nach einem HCG-Test ein Wiederanstieg des Testosterons festzustellen?

Bei keinem der vier subcapsulär orchiectomierten Patienten, bei denen nach etwa einem Jahr ein HCG-Test

durchgeführt wurde, konnte ein Anstieg des Plasmatestosterons nach dreitägiger HCG-Applikation in Einzeldosen von je 5000 I.E. festgestellt werden.

9.) Wird durch regelmäßige, zusätzliche Oestrogen-
therapie der Hormonspiegel beeinflusst?

Die beiden subcapsulär orchiektomierten Patienten, die zusätzlich Oestrogene erhielten, wiesen besonders niedrige Testosteronrestwerte und die geringsten Schwankungen auf. Allerdings stellte sich dieses Phänomen bei den beiden Patienten mit kombinierter Kastrations- und Oestrogen-therapie nicht dar:

Hier waren die Schwankungen größer und die Testosteronwerte lagen im mittleren Bereich.

Der niedrigste prozentuale Wert des Testosterons mit 7 % des präoperativen Ausgangswertes fand sich bei einem subcapsulär orchiektomierten Patienten, der zusätzlich mit Oestrogenen behandelt wurde.

Die Frage, ob durch Oestrogen-therapie die Testosteronwerte nach Orchiektomie weiter gesenkt werden können, kann anhand der hier vorliegenden Untersuchung nicht geklärt werden.

10.) In welcher Zeit post operationem sinkt der Plasma-
testosteronspiegel?

Soweit dies untersucht wurde, waren die Plasmatestosteronwerte stets am ersten post-operativen Tag auf die "Kastrationswerte" gesunken. Die bei einigen Patienten kurze Zeit nach Orchiektomie aufgetretene, schlagartige Verbesserung des Befindens ist wohl damit in Zusammenhang zu bringen. Bei zwei Patienten wurde schon vier Stunden nach Orchiektomie Plasma entnommen. Bereits zu diesem Zeitpunkt waren die Testosteronwerte erheblich gesunken.

- 11.) Sind die prozentualen Abfälle des Testosterons nach Orchiektomie altersabhängig?

Bei den hier untersuchten Patienten konnte eine solche Abhängigkeit nicht festgestellt werden.

- 12.) Ist der präoperative Testosteronwert abhängig vom Lebensalter?

Die präoperativen Testosteronwerte aller Patienten waren, wohl in Folge des hohen Lebensalters, außerordentlich niedrig. Eine Altersabhängigkeit dieser Testosteronwerte konnte bei den hier untersuchten Patienten hingegen nicht festgestellt werden.

- 13.) Wie verhält sich der Testosteronspiegel in den ersten Tagen und Wochen post operationem im Vergleich zur darauf folgenden Zeit?

Bei allen Patienten wurde durch die Orchiektomie der Testosteronspiegel drastisch gesenkt. Klinisch relevante Testosteronwerte traten in keinem Fall auf. Bei sieben der dreizehn über längere Zeit nachuntersuchten Patienten war aber innerhalb von 10 bis 30 Tagen zunächst ein geringfügiger, relativer Wiederanstieg festzustellen. Nach diesem Zeitraum pendelten sich die Werte um einen Mittelwert ein und blieben über die gesamte weitere Beobachtungszeit auf sehr niedrigem Niveau.

- 14.) Liegen Tagesschwankungen des Testosterons vor?

Dieser Frage wurde bei vier Patienten nachgegangen. Auch ein Jahr nach subcapsulärer Orchiektomie konnten Tagesschwankungen der Testosteronrestwerte festgestellt werden. Bei allen vier Patienten lagen die höchsten Werte in den Morgenstunden.

- 15.) Klinischer Verlauf

Ein Patient verstarb vier Monate, ein anderer ein Jahr nach der Initialbehandlung. Bei allen anderen Patienten war innerhalb der Beobachtungszeit von bis

zu 1 1/2 Jahren weder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes noch des neoplastischen Geschehens zu beobachten.

16.) Zusammenfassend bleibt festzuhalten:

Bei den subcapsulär orchiektomierten Patienten stieg das Testosteron während der Beobachtungszeit von bis zu 1 1/2 Jahren nach der Operation nicht an.

Wie sich in den HCG-Stimulationstests zeigte, waren durch die subcapsuläre Orchiektomie entweder alle auf HCG ansprechenden Gewebsteile und Zellen entfernt worden, oder aber eventuell zurückgebliebende, ektope "Leydig-like-cells" sind im Hinblick auf ihre Androgenproduktion klinisch nicht von Bedeutung.

Das läßt den Schluß zu:

Die subcapsuläre Orchiektomie reicht in der Behandlung des Prostatakarzinoms aus, sofern es um die Reduzierung testikulär produzierten Plasmatestosterons geht.

5. DISKUSSION

5.1. Größenordnungen präoperativer Testosteronwerte

Die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen präoperativen Testosteronwerte liegen zwischen 1.3 ng/ml und 3.0 ng/ml. Sie sind damit deutlich niedriger als die in der Literatur angegebenen Werte, die um 5.0 bis 7.0 ng/ml liegen. (COPPAGE und COONER 1965, MANSFIELD et al. 1974, PIRKE und DOERR 1973 und andere).

Die Ursache dafür liegt wohl im hohen Lebensalter der hier untersuchten Patienten.

5.2. Altersabhängigkeit der Testosteronwerte

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise darauf, daß die Testikularfunktionen und damit auch die testikuläre Androgenproduktion im Alter abnehmen (NIESCHLAG 1973, STEARNS 1974, PIRKE und DOERR 1974, VERMEULEN 1975).

Wenn auch die Testosteronwerte in der hier vorliegenden Untersuchung in Folge des hohen Lebensalters der untersuchten Patienten deutlich niedriger als die Normalwerte junger Männer lagen, so ließ sich andererseits eine eindeutige Abhängigkeit der Testosteronwerte vom Alter der untersuchten Patienten nicht feststellen.

5.3. Die Wirkung der Orchiektomie auf das Allgemeinbefinden der Patienten

ALKEN (1973) berichtet, die Orchiektomie könne im Spätstadium des Prostatakarzinoms eine schlagartige Besserung des Allgemeinbefindens und vor allem ein Nachlassen der bis dahin quälenden Schmerzen zur Folge haben.

Diese Aussage bestätigte sich bei zwei der hier behandelten Patienten in eindrucksvoller Weise. In Übereinstimmung damit wurde bereits am ersten postoperativen Tag der gewünschte Abfall der Testosteronwerte beobachtet.

5.4. Tagesschwankungen der Testosteronspiegel

Ein Tagesrythmus des Testosterons wird von den meisten Autoren heute als gesichert erachtet (TAMM 1973, ROSE et al. 1972, MANSFIELD et al. 1974).

Nach MANSFIELD und Mitarbeitern liegt das Maximum der Testosteronwerte in den frühen Morgenstunden, während das Minimum gegen Nachmittag und Abend festzustellen ist. In der hier durchgeführten Untersuchung an vier Patienten zeigte sich dieser Sachverhalt selbst nach subcapsulärer Orchiektomie.

5.5. Existieren nach subcapsulärer Orchiektomie noch androgenproduzierende, ektope Leydig-Zellen?

Nach den histomorphologischen Untersuchungen von MC DONALD und CALAMS aus dem Jahre 1959 können nach subcapsulärer Orchiektomie noch ektope "Leydig-like-cells" festgestellt werden, die nach ihrer Auffassung morphologisch identisch mit parenchymalen Leydig-Zellen sind.

O'CONNOR et al. (1963) berichten, sie haben bei einem Teil des von ihnen untersuchten Patientengutes einen Wiederanstieg androgener Substanzen im Urin orchiektomierter Patienten feststellen können, nachdem ein Stimulationstest mit HCG durchgeführt worden war. Die Messung von Androsteron im Urin ist allerdings als Parameter der Hodenfunktion nicht unumstritten, denn nach TAMM leitet sich keine der im Urin auftretenden androgenen Substanzen ausschließlich vom Testosteron ab (TAMM 1973).

Bei den von uns untersuchten, subcapsulär orchiektomierten Patienten zeigte sich nach HCG-Stimulation trotz relativ hoher HCG-Applikation in keinem Fall ein Anstieg der Plasmatestosteronwerte.

5.6. Die Testosteronwerte nach Orchiektomie

SCIARRA et al. (1973) untersuchten ebenfalls die Plasmatestosteronspiegel nach Orchiektomie. Sie beobachteten, daß die Testosteronwerte auf Durchschnittswerte von

28 ± 16 ng/100 ml, also Werte, die größenordnungsmäßig mit den von uns gefundenen Werten übereinstimmen. Allerdings beobachteten sie bei einigen orchiektomierten Patienten Werte, die um 137 ± 33 ng/100 ml lagen.

Solche Beobachtungen konnten bei den von uns untersuchten Patienten in keinem Fall gemacht werden.

ROBINSON et al. (1971) fanden nach Orchiektomie Plasmatestosteronwerte, die größenordnungsmäßig etwa den von uns gefundenen Werten entsprachen. Zusätzliche Diäthylstilb-östrolbehandlung senkte die Plasmatestosteronwerte zunächst auf vernachlässigbare Werte, die über einen Zeitraum von sechs Monaten langsam, aber signifikant wiederanstiegen. Solche Beobachtungen konnten hier nicht gemacht werden.

YOUNG und KENT (1968) fanden nach Orchiektomie deutliche Testosteronsuppressionen, die vergleichbar sind mit unseren Werten.

KLOSTERHALFEN (1973) stellte in einigen Fällen nach Orchiektomie einen Wiederanstieg des Plasmatestosterons fest. Durch Verabreichung von Cortison konnte dieser Effekt wieder rückläufig beeinflußt werden, sodaß die Vermutung nahe liegt, daß die NNR für diesen Wiederanstieg des Plasmatestosterons verantwortlich zu machen war.

5.7. Die Nebennierenrinde als Androgenbildner

Die vorliegende Untersuchung zeigt einen zwar klinisch mit Sicherheit zu vernachlässigenden, aber biochemisch doch durchaus nachzuweisenden Restspiegel an Testosteron im Plasma aller Patienten. Dieser Restspiegel ist von Patient zu Patient sehr verschieden, für die einzelnen Patienten aber durchgehend konstant. Die Restspiegel betragen durchschnittlich immerhin fast 20 % der vor Orchiektomie gefundenen Werte. Inwieweit die Aktivität der Nebenniere für die Produktion geringer Mengen Testosterons (wie hier gefunden) verantwortlich zu machen ist, bleibt unklar.

Immerhin ist aus der Literatur bekannt, daß aus der NNR

17-a-Hydroxypregnenolon oder 17-a-Hydroxyprogesteron entstehen kann. Durch oxidative Abspaltung der Seitenketten wird dann Dehydroepiandrosteron, das quantitativ wichtigste Androgen der Nebennierenrinde, und Androstendion gebildet. Schließlich ist der Umbau von Androstendion in Testosteron auch außerhalb der NNR möglich.

Andererseits muß man bedenken, daß mit Sicherheit die Hauptmenge des im Plasma zirkulierenden Testosterons, nämlich mehr als 90 %, testikulären Ursprungs ist (TAMM 1973).

Die oben beschriebenen klinischen Beobachtungen von KLOSTERHALFEN (1973) lassen immerhin eine klinisch relevante Androgenproduktion der NNR für möglich erscheinen.

Für die Vermutung, die von uns gefundenen, sehr geringen Testosteronrestwerte seien adrenocortikalen Ursprungs, spricht vor allem: Solche Restwerte traten nicht nur nach subcapsulärer Orchiektomie, sondern auch nach Castratio auf.

Dennoch: Die Herkunft dieser Restwerte bleibt letztlich ungeklärt.

5.8. Hinweis auf weitere, mögliche Untersuchungen

Es folgen einige Vorschläge für vertiefende Untersuchungen, die eventuell zur weiteren Klärung der Frage dienen könnten, ob die subcapsuläre Orchiektomie ausreicht.

- Zur Klärung der Frage, ob die gefundenen Testosteronrestwerte adrenocortikalen Ursprungs sind, könnte man die im Laufe des letzten Jahres gewonnenen Proben zusätzlich auf LH, auf Dihydroepitestosteron und auf Androstendion untersuchen.
- Es empfiehlt sich, festzustellen, wie im deutschsprachigen Raum die Reduktion des Keimepithels der männlichen Gonaden gehandhabt wird. Dabei könnte untersucht werden, in wie vielen Fällen der routinemäßig im Rahmen der Prostata-Ca-Therapie vorgenommenen Orchiektomien kastriert bzw. subcapsulär orchiektomiert wird.

In diesem Zusammenhang wären die Kriterien, nach denen vorgegangen wird, zu erfragen.

- In der deutsch- und englischsprachigen Literatur existiert eine Vielzahl von Arbeiten, die die Testosteronwerte nach Orchiektomie, Orchiektomie + Placebo, Orchiektomie + Oestrogene und alleiniger Oestrogentherapie untersuchen. Einige dieser Arbeiten sind oben erwähnt oder zitiert worden. Eine Zusammenfassung der auf diesem Gebiet erschienenen Arbeiten könnte erwogen werden.
- Eine Untersuchung der psychischen Situation orchiektomierter, an Prostatakrebs leidender Patienten könnte sinnvoll sein.
- Es ist zu überlegen, ob die hier durchgeführte Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt mit einem größeren Patientenkollektiv wiederholt werden sollte.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung behandelt die Frage, ob die subcapsuläre Orchiektomie ein ausreichendes Verfahren zur Testosteronsuppression bei der Behandlung des Prostatakarzinoms ist, oder ob die nach subcapsulärer Orchiektomie verbleibenden, testikulären Reste Testosteron in klinisch relevanten Mengen produzieren.

Untersucht wurden 13 Patienten im Alter zwischen 54 und 76 Jahren mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom. Die Untersuchung erstreckte sich über einen Zeitraum von 1/2 bis 1 1/2 Jahren.

Bei zwei dieser 13 Patienten wurde aus klinischer Indikation eine hohe Castratio vorgenommen, zwei Patienten wurden mit subcapsulärer Orchiektomie und zusätzlicher Oestrogengabe behandelt, die Behandlung der übrigen neun Patienten bestand lediglich in einer subcapsulären Orchiektomie. In etwa vier bis sechswöchigen Abständen wurden die Patienten nachuntersucht. Zu diesen Terminen wurde ihr Blut auf Plasmatestosteron untersucht.

Bei vier Patienten wurden etwa 1 bis 1 1/2 Jahre nach subcapsulärer Orchiektomie ein Leydig-Zell-Stimulationstest mit dreitägiger Applikation von jeweils 5000 I.E. HCG durchgeführt.

Sowohl bei den kastrierten, als auch bei den subcapsulär orchiectomierten Patienten stieg der Testosteronspiegel während der gesamten Nachuntersuchungszeit nicht an.

Auch nach HCG-Stimulationstest war kein Wiederanstieg des Plasmatestosterons zu beobachten.

Man kann davon ausgehen, daß durch die subcapsuläre Orchiektomie entweder alle auf HCG-Stimulation ansprechenden Zellen entfernt wurden, oder daß eventuell zurückgebliebene, ektope Leydig-Zellen im Hinblick auf ihre Androgenproduktion nicht von klinischer Bedeutung sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen den Schluß nahe, daß die subcapsuläre Orchiektomie in der Behandlung des Prostatakarzinoms ausreicht, soweit es um die Suppression testikulär produzierten Testosterons geht.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALKEN, C.E., DROHM, G., HOHBACH, M., SACHSE, D., SCHRÖDER, F.H., STRAUBE, W., Therapie des Prostatakarzinoms und Verlaufskontrolle. Urologe, A, 11/4, 1972, S. 216 - 220
- ALKEN, C.E. und STAEBLER, W., Therapie des Prostatakarzinoms. In: ALKEN, C.E., Klin. Urol., Thieme, Stuttgart 1973, S. 368 - 371
- APOSTOLAKIS, M. and SCHMIDT, H., Testosterone Excretion in Psychiatric and Organic Sexual Disorders. In: TAMM, J.(ed.), Testosterone. Proceedings of the Workshop Conference held from April 20th to 22nd, 1967 at Tremsbüttel, Stuttgart 1968, pp. 197 - 200
- BLACKARD, C.E. and BYAR, D.P., Orchiectomy for Advanced Prostatic Carcinoma. A Reevaluation. Urology 1, Jun. 1973, pp. 533 - 560
- BOON, D.A. et al, Plasma Testosterone in Men: Variation, but no Circadian Rhythm. Steroids 20, Sept. 1972, pp. 269 - 278
- COPPAGE, W.S.Jr. and COONER, A.E., Testosterone in Human Plasma. New England Journal of Medicine, 273, 1965, p. 902
- DHOM, G., Neuere pathogenetische und morphologische Aspekte der benignen nodulären Hyperplasie und des Karzinoms der Prostata. Therapiewoche, 25/76, 1976, S. 4167 - 4472
- DOERING, C.H./KRAEMER, H.C./BRODIE, H.K. et al, A Cycle of Plasma Testosterone in the Human Male. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40 (3), Mar. 1975, pp. 492 - 500
- FRICK, J., Control of Hormonal Treatment of Carcinoma of the Prostate. Urol.Res. 1, Oct. 1973, pp. 120 - 121
- HASAN, S.H., Determination of Androgens by Competitive Protein-Binding Method and Radioimmunoassay. In: EICKLER, O./FARAH, A./HERKEN, H./WELCH, A.D. (ed.), Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Vol. XXXV/2, Berlin 1974
- ISHIBE, T., Effect of Long Term Estrogen Treatment on Liver Function in Patients with Prostatic Carcinoma. J. Urol. (Balt.), Jun. 1975, pp. 829 - 833
- KLEY, H.K., Östrogene im Plasma des Mannes. Urban/Schwarzenberg, München 1975
- KLOSTERHALFEN, H./BURCHARDT, P./WARTKE, U.S., Derzeitiger Stand einer prospektiven Prostata-Karzinomstudie. Urologe A 12/6, 1973, S. 304 - 307

- DE LACERDA, Integrated Concentration and Circadian Variation of Plasma Testosterone in Normal Men. Clin. Endocrinol. Metab. 37, Sep. 1973, pp. 366 - 371
- LENT, V., Die Behandlung des Prostatakarzinoms. Aktuelle Therapie, Dtsch. med. Wschr. 99, Jul. 1974, pp. 1535 - 1537
- LIBERTI, J.P./DUVALL, C.H./MACKLER, M.A./PROUT, G.R.Jr., The Measurement of Testosterone in Male Plasma by Competitive Protein Binding. J.Lab. Clin.Med. 76, Sep. 1970, pp. 530 - 536
- LIPSETT, M.B. and BARDIN, C.W., Double Isotope Derivate Measurement of Plasma Testosterone and Androstenedione. In: TAMM, J. (ed.), Testosterone. Proceedings of the Workshop Conference held from April 20th to 22nd, 1967 at Tremsbüttel, Stuttgart 1968, pp. 9 - 12
- MACKLER, M.A./LIBERTI, J.P./SMITH, M.J.V./KOONTZ, W.W./PROUT, G.R., The Effect of Orchiectomy and Various Doses of Stilbestrol on Plasmatestosterone Levels in Patients with Carcinoma of the Prostate. Invest. Urol. 9, 1972, pp. 423 - 425
- MANSFIELD, M.D. and SOMERVILLE, I.F. et al, Plasmatestosterone in Healthy Men: Study of Nycterohemeral and Daily Variation Using Gas Liquid Chromatography and Radioimmunoassay. J. Steroid. Biochem. 5/7, 1974, pp. 665 - 671
- MARTZ, G., Die endokrine Behandlung des Prostatakarzinoms. In: MARTZ, G., Die hormonale Therapie maligner Tumoren, Berlin/Heidelberg/New York 1968, S. 48 - 58
- MC DONALD, J.H. and CALAMIS, J.A., A Histological Study of Extraparenchymal Leydig-Like Cells. J.Urol. 79, 1958, pp. 850 - 858
- MC DONALD, J.H. and CALAMIS, J.A., Extraparenchymal Leydig-Like Cells. Observations Following Subcapsular Orchiectomy. J.Urol. 82, 1959, pp. 145 - 147
- MELLIN, P., Das Prostatakarzinom, Ätiologie und Therapie. In: SENGE, TH./NEUMANN, F./RICHTER, K.-D. (ed.), Physiologie und Pathophysiologie der Prostata. Stuttgart 1975, S. 66 - 73
- MELLIN, P., Klinik und Therapie des Prostatakarzinoms. Med. Welt 27/21, 1976, S. 1051 - 1055
- MIGEON, C.J./RIVAROLA, M.A./SAEZ, J.M., Secretion of Testosterone, Androstenedione and Dehydroepiandrosterone in Various Endocrinopathies. In: TAMM, J. (ed.), Testosterone. Proceedings of the Workshop Conference held from April 20th to 22nd, 1967 at Tremsbüttel, Stuttgart 1968, pp. 176 - 182

- MOMBAERTS, J., The Distant Fate of Patients Suffering from Cancer of the Prostate Mainly treated by Hormones. Conclusions of the Round Table. Acta Urol. Belg. 40/1, 1972, pp. 155 - 156
- MONDEN, Y. et al, Influence of Major Surgical Stress on Plasma Testosterone, Plasma LH and Urinary Steroids. Acta Endocrinol (Kbh) 69, 1972, pp. 542 - 552
- NEUMANN, F. und SENGE, TH., Hormonale Regulation und Wirkung von Hormonen auf die Prostata. In: SENGE, TH./NEUMANN, F./RICHTER, K.D., Physiologie und Pathophysiologie der Prostata, Stuttgart 1975, S. 24 - 46
- NEUMANN, F., Sexualhormone. In: HIERHOLZER, K./ NEUBERT, D./NEUMANN, F., Endokrinologie II. München/Wien/Baltimore 1977, S. 213 - 316
- NIESCHLAG, E./KLEY, H.K./WIEGELMANN, W. et al, Lebensalter und endokrine Funktion der Testes des erwachsenen Mannes. Dtsch.Med.Wschr. 98/26, 1973
- NIESCHLAG, E., Leydig-Zell-Funktionstest. Bestimmung von Plasma-testosteron durch kompetitive Proteinbindung vor und nach HCG-Belastung. Klin.Wochenschr. 49, Jan. 1971, S. 91 - 100
- O'CONNOR, V.J. and CHIANG S.P. and GRAYHACK, J.T., Is Sub-capsular Orchiectomy a Definite Procedure? Studies of Hormone Excretion before and after Orchiectomy. J.Urol. 89, 1963, p. 236
- OYAMA, T./AOKI, N./KUDO, T., Effect of Halothane Anaesthesia and of Surgery on Plasma Testosterone Levels in Men. Anest. Analg. (Cleve) 51, Jan./Feb. 1972, pp. 130 - 133
- PIRKE, K.M. and DOERR, P., Age Related Changes and Interrelationships between Plasma Testosterone, Oestradiol and Testosterone-Binding Globulin in Normal adult males. Acta Endocr. (Kbh) 74/4, 1974, Dez. 1973, pp. 792 - 800
- PIRKE, K.M./KOCKOTT, G./DITTMAR, F., Psychosexual Stimulation and Plasmatestosterone in Man. Arch.Sex.Behav. 3/6, Nov. 1974, pp. 577 - 584
- RABOCH, J. et al, Plasma Testosterone in Male Patients with Sexual Dysfunction. Arch.Sex.Behav. 4 (5), Sep. 1975, pp. 541 - 545
- ROBINSON, M.R. et al, Effect of Hormonal Therapy on Plasma Testosterone Levels in Prostatic Carcinoma. Brit.Med.J. 4, Nov. 1971, pp. 391 - 394
- ROSE, R.M. et al, Diurnal Variation of Plasma Testosterone and Cortisol. J. Endocrinol. 54, Jul. 1972, pp. 177 - 178

- ROWE, P.H./LINCOLN, G.A./RACEY, P.H. et al, Temporal Variations of Testosterone Levels in the Peripheral Bloodplasma of Men. J. Endocrinol. 61, Apr. 1974, pp. 63 - 73
- SCIARRA, F./SORCINI, G./DI SILVERIO, F./GAGLIARDI, V., Plasma Testosterone and Androstenedione after Orchiectomy in Prostatic Adenocarcinoma. Clin.Endocrinol. (Oxf.) 2, Apr. 1973, pp. 101 - 109
- SENGE, TH./NEUMANN, F./RICHTER, K.-D., Physiologie und Pathophysiologie der Prostata, Stuttgart 1975
- SHEARER, R.J. et al, Plasma Testosterone: An Accurate Monitor of Hormone Treatment in Prostatic Cancer. Brit.J.Urol. 45, Dez. 1973, pp. 668 - 677
- STEARNS, E.L./MAC DONNELL, J.A./KAUFMAN, B.J. et al, Declining Testicular Function with Age. Hormonal and Clinical Correlates. Amer.J.Med. 57/5, 1974, pp. 61 - 66
- STRAUBE, W. und BRAUN, J.S., Zur Orchiektomie und Östrogen-therapie des Prostatakarzinoms. Urologe a, 13, 1974, S. 198 - 201
- TAMM, J. (ed.), Testosterone. Proceedings of the Workshop Conference held from April 20th to 22nd, 1967 at Tremsbüttel, Stuttgart 1968
- TAMM, J./SCHMIDT, H./VOIGT, K.D., Influence of Orchiectomy, Adrenalectomy or Hypophysectomy on Testosterone Excretion in Urin. In: TAMM, J. (ed.), Testosterone. Proceedings of the Workshop Conference held from April 20th to 22nd, 1967 at Tremsbüttel, Stuttgart 1968, S. 183 - 186
- TAMM, J., Testis. In: Siegenthaler, W., Klinische Pathophysiologie, Stuttgart 1973, S. 347 - 370
- VAHLENSIEK, W./TUEMMERS, H. et al, Prostatakarzinom. Fortschr.Med. 92/30, 1974, S. 1190 - 1198
- VERMEULEN, A., Determination of Testosterone in Plasma by Electron Capture Detection of the Heptafluorobutyrate. In: TAMM, J. (ed.), Testosterone. Proceedings of the Workshop Conference held from April 20th to 22nd, 1967 at Tremsbüttel, Stuttgart 1968, S.13-17
- VERMEULEN, A., Testosterone Excretion, Plasma Testosterone Levels and Testosterone Production Rates in Health and Disease. In: TAMM, J. (ed.), Testosterone. Proceedings of the Workshop Conference held from April 20th to 22nd, 1967 at Tremsbüttel, Stuttgart 1968, S. 170 - 174

- VERMEULEN, A., Leydig-Zell-Funktion im Alter.
Aktuel.Urol 6/4, 1975, S. 247 - 251
- WILLIAMS, B.M. et al, The Measurement of Testosterone in
Plasma. Clin. Endocrin. (Oxf.) 3(4), Oct. 1974,
pp. 397 - 410
- YOUNG, H.H. and KENT, R.R., Plasma Testosterone Levels in
Patients with Prostatic Carcinoma before and
after Treatment.
Journal of Urology, 99, 1968, p. 788

L e b e n s l a u f

Am 28. 6. 1953 wurde ich, Thomas Hülshoff, als erster Sohn des Röntgenologen Dr. med. Theodor Hülshoff und seiner Ehefrau, Dr. med. Ursula Hülshoff, geb. Guldner, in Bochum geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1960 - 1964 wechselte ich auf das Städtische Adalbert-Stifter-Gymnasium in Castrop-Rauxel, wo ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig besuchte.

Im Frühjahr 1972 legte ich an diesem Gymnasium die Reifeprüfung ab und begann im Oktober 1972 an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln das Studium der Humanmedizin.

Am 27. August 1974 absolvierte ich in Köln die Ärztliche Vorprüfung, und ein Jahr später, ebenfalls in Köln, den ersten Teil des Staatsexamens.

Nach weiterem zweijährigem Studium legte ich am 26. August 1977 den zweiten Teil des Staatsexamens ab.

Das "Medizinisch-Praktische-Jahr" absolvierte ich im Akademischen Lehrkrankenhaus Solingen, wo ich am 24. November 1978 den dritten Teil des Staatsexamens bestand.

Köln, im Januar 1979

Thomas Hülshoff.

